Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2011-04

Carbendazime

(also available in English)

Le 20 mai 2011

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2011-4F (publication imprimée)
H113-9/2011-4F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2011

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant le carbendazime 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation? 1
Qu'est-ce que le carbendazime? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés chimiques et physiques de la matière active et de la préparation commerciale 7
1.3 Mode d'emploi 9
1.4 Mode d'action 9
2.0 Méthodes d'analyse 9
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 9
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 9
2.3 Méthode d'analyse des résidus 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Sommaire toxicologique 10
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 18
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence 20
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 20
3.4 Évaluation des risques en milieux professionnels et résidentiels 20
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 20
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 22
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes 28
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 32
4.0 Effets sur l'environnement 32
5.0 Valeur 33
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 33
5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité 33
5.2 Volet économique 34
5.3 Durabilité 34
5.3.1 Recensement des solutions de remplacement 34
6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires 35

7.0 Résumé 36
7.1 Santé et sécurité humaines 36
7.2 Risques pour l'environnement 36
7.3 Valeur 36
7.4 Utilisations rejetées 37
8.0 Projet de décision d'homologation 37
Liste des abréviations 39
Annexe I Tableaux et figures 41
Tableau 1 Toxicité aiguë de la préparation commerciale Polyphase 678 41
Tableau 2 Profil toxicologique de Carbendazime de qualité technique 41
Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques associés au carbendazime 63
Tableau 4 Allégations sur l'étiquette proposées par le titulaire 63
Références 65

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le carbendazime

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et de son règlement d'application, propose l'homologation complète de Carbendazime de qualité technique (Carbendazime Technical) et de Polyphase 678, qui contiennent les matières actives de qualité technique carbendazime et *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe), à des fins de vente et d'utilisation en tant qu'agents de préservation des matériaux.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'homologation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

L'aperçu de ce document décrit les grandes lignes de l'évaluation, alors que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement, de même que sur la valeur de Carbendazime de qualité technique et de Polyphase 678.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?

L'objectif premier de la LPA est d'éviter que les personnes et l'environnement soient exposés à des risques inacceptables en raison de l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition à un produit ou de son utilisation, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-populations vulnérables chez les humains (par exemple, les enfants) et les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux

---

[1] « Risques acceptables », tels que définis au paragraphe 2(2) de la LPA.

[2] « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la LPA : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société, de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision concernant le carbendazime, l'ARLA examinera tous les commentaires transmis par le public en réponse au présent document de consultation[3]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] sur le carbendazime, dans lequel elle présentera sa décision, les motifs qui la justifient, ainsi qu'un résumé des commentaires reçus sur le projet de décision d'homologation finale et les réponses qu'elle a apportées à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements fournis dans l'aperçu, veuillez consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le carbendazime?

Le carbendazime est actuellement homologué au Canada pour lutter contre la maladie hollandaise de l'orme (*Ophiostoma ulmi* et *Ophiostoma novo-ulmi*). Il s'agit d'un fongicide à large spectre dont l'activité systémique inhibe la formation des microtubules dans le fuseau achromatique (ou fuseau mitotique) des cellules fongiques, ce qui se traduit par une incapacité pour les spores de croître et de se diviser.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du carbendazime peuvent-elles affecter la santé humaine?

Un risque d'exposition au carbendazime est présent au cours des activités de traitement des matériaux ou de manipulation des matériaux traités. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants doivent être pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent).

Les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire visent à déterminer les effets sur la santé pouvant découler de l'exposition à diverses doses d'un produit chimique et à établir les doses n'entraînant aucun effet observé. En général, les effets sur la santé observés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus élevées) à celles auxquelles les êtres humains sont normalement exposés lorsqu'ils utilisent des produits conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'évaluation des risques est réalisée afin de s'assurer que le niveau d'exposition humaine est bien en deçà de celui associé à la plus petite dose ayant induit des effets sur la santé des animaux soumis à des essais. Seules les

[3] « Énoncé de consultation », tel qu'il est défini au paragraphe 28(2) de la LPA.

[4] « Énoncé de décision », tel que requis par le paragraphe 28(5) de la LPA.

utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures aux doses n'ayant aucun effet dans le cadre des essais sur les animaux sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

La préparation commerciale (PC) Polyphase 678 s'est révélée d'une faible toxicité aiguë chez le rat, que ce soit par voie orale, par contact cutané ou par inhalation. Chez le lapin, elle a causé une irritation oculaire minime et une légère irritation cutanée. Polyphase 678 n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Un certain nombre d'effets sur la santé ont été observés chez des animaux exposés au carbendazime, notamment sur le foie, les reins, les testicules et les paramètres sanguins. Le carbendazime n'induit aucune mutation du matériel génétique, mais il affecte le processus de division cellulaire et, ce faisant, modifie le nombre de chromosomes dans les cellules. On a constaté chez des souris traitées quotidiennement au carbendazime pendant toute leur vie que cette substance induisait la formation de tumeurs du foie et des ovaires. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé chez des animaux soumis à des tests de reprotoxicité, mais d'autres études ont révélé que l'appareil génital et notamment la fertilité des rongeurs mâles sont affectés par l'exposition au carbendazime. Administré à des femelles en gestation, le carbendazime a eu des effets graves sur les fœtus en développement à des doses non toxiques pour les mères, ce qui indique que les fœtus sont plus sensibles que les animaux adultes au carbendazime. Ces effets se sont manifestés par des malformations de la tête, de la colonne vertébrale, des côtes et du sternum, de même que par une mort prématurée de l'embryon. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour établir dans quelle mesure le carbendazime peut affecter le développement du système nerveux chez les petits. Compte tenu des résultats des différentes études, des mesures de protection supplémentaires ont été appliquées au cours de l'évaluation des risques afin de réduire autant que possible le niveau acceptable d'exposition des humains au carbendazime.

Risques associés aux utilisations en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Les résultats de l'estimation des risques associés à une exposition non professionnelle ne sont pas préoccupants.

Les particuliers qui manipulent des produits destinés aux consommateurs qui contiennent Polyphase 678 ainsi que les personnes qui entrent en contact avec des surfaces traitées avec des produits contenant Polyphase 678 peuvent être exposés à des résidus de carbendazime et de *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe) par contact cutané et par ingestion accidentelle (transfert main-bouche). Compte tenu du type d'exposition prévue, les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

Risques associés aux utilisations dans le cadre d'activités professionnelles secondaires

Les résultats de l'estimation des risques associés à une exposition professionnelle chez les travailleurs exerçant une activité professionnelle secondaire ne sont pas préoccupants.

Les travailleurs qui manipulent des produits destinés aux consommateurs contenant Polyphase 678 peuvent être exposés par contact cutané direct avec des résidus de carbendazime et de *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe). Compte tenu du type d'exposition prévue, les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

Risques professionnels associés à la manipulation de Polyphase 678

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Polyphase 678 est utilisé conformément au mode d'emploi proposé pour l'étiquette, lequel prévoit des mesures de protection.

Les préposés à la manipulation de produits chimiques qui mélangent et chargent Polyphase 678 peuvent être exposés par contact cutané direct ou par inhalation à des résidus de carbendazime et de *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe). Par conséquent, il est précisé sur l'étiquette que ces personnes doivent porter une protection faciale complète avec un respirateur à cartouche filtrante, des gants résistant aux produits chimiques, une combinaison, un bonnet et des bottes. Il est également mentionné sur l'étiquette que Polyphase 678 doit être mélangé et chargé en système fermé. Étant donné la présence de ces énoncés sur l'étiquette et compte tenu de la quantité de produit manipulée et de la durée prévue d'exposition des préposés à la manipulation de produits chimiques, les risques pour ces travailleurs ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque du carbendazime pénètre dans l'environnement?

Le carbendazime est persistant dans le sol et modérément persistant dans l'eau, mais il est peu probable qu'il soit lessivé vers les eaux souterraines. Cette substance est peu soluble dans l'eau et n'est pas censée être volatile. Selon certaines études, le carbendazime serait quelque peu toxique pour les organismes aquatiques, mais sa bioaccumulation est peu probable. Comme le carbendazime est destiné à servir d'agent de préservation des matériaux dans les peintures et teintures en phase aqueuse, les enduits pour ouvrages de maçonnerie, les adhésifs, les produits de calfeutrage et les agents d'étanchéité, les ciments à joints et les encres, le risque que des organismes non ciblés présents dans l'environnement soient exposés à du carbendazime est jugé négligeable pourvu que le produit soit utilisé conformément au mode d'emploi de son étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Polyphase 678?

Polyphase 678 est un fongicide à large spectre destiné à être utilisé comme agent de préservation du film sec ou de produits en pots.

Polyphase 678 contient deux matières actives, soit le carbendazime et l'iodocarbe. Ensemble, ces substances offrent un large spectre d'activité contre les organismes fongiques connus pour entraîner des problèmes de détérioration en conditions industrielles. Ils permettent en outre de prolonger la durée de vie utile des matériaux auxquels ils sont ajoutés. En tant qu'agent de préservation du film sec, Polyphase 678 offre une protection efficace contre les champignons causant la pourriture lorsqu'il est associé à des peintures, teintures et adhésifs. Il permet également de lutter contre les champignons en tant qu'agent de préservation de produits en pots et agent de préservation du film sec dans les ciments à joints, les agents d'étanchéité, les produits de calfeutrage, les coulis et les encres.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur les pesticides homologués comprend un mode d'emploi spécifique. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures qu'il est proposé d'inscrire sur l'étiquette de Polyphase 678 pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Étant donné les préoccupations associées au risque que des utilisateurs entrent en contact direct avec Polyphase 678, par voie cutanée ou par inhalation de brouillards de pulvérisation, les préposés à la manipulation de produits chimiques qui mélangent et chargent Polyphase 678 doivent être dotés d'une protection faciale complète et d'un respirateur à cartouche filtrante, de gants résistant aux produits chimiques, d'une combinaison, d'un bonnet et de bottes. L'étiquette précise également que le mélange et le chargement de Polyphase 678 doivent se faire en système fermé.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision d'homologation au sujet du carbendazime, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. L'Agence acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications (voir les coordonnées en page couverture). L'ARLA publiera ensuite un document sur la décision d'homologation, dans lequel seront exposés la décision, les motifs qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation ainsi que les réponses qu'elle a apportées à ces commentaires.

Autres renseignements

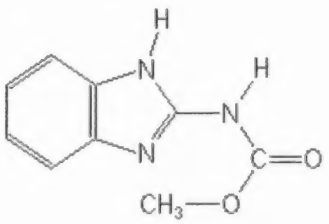
Une fois sa décision rendue concernant l'homologation du carbendazime, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (fondé sur l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, le public pourra consulter, sur demande, les données d'études citées dans le présent document de consultation à la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Carbendazime

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Carbendazime
Utilité	Fongicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	Benzimidazol-2-ylcarbamate de méthyle
2. Chemical Abstracts Service	(1-*H*-benzimidazol-2-yl)-carbamate de méthyle
Numéro du Chemical Abstracts Service	10605-21-7
Formule moléculaire	$C_9H_9N_3O_2$
Masse moléculaire	191,2
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active	99,0 %

1.2 Propriétés chimiques et physiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit de qualité technique – Carbendazime de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Blanc
Odeur	Inodore
Plage de fusion	302 à 307 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique	0,40 à 0,50 g/cm^3 (à 20 °C)

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 20 °C	$< 1 \times 10^{-7}$ pascal
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	λ_{max} = 242,5 à 244 nanomètres, absorption improbable à $\lambda > 300$ nanomètres
Solubilité dans l'eau à 20 °C	pH — Solubilité (mg/L) 4 — 28 7 — 8 8 — 7
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité (mg/L) hexane — 0,5 benzène — 36 dichlorométhane — 68 chloroforme — 100 acétone — 300 éthanol — 300 diméthylformamide — 5 000
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oe})	log K_{oe} = 1,49
Constante de dissociation (pK_a)	4,2
Stabilité (température, métaux)	Stable entre 35 et 50 °C

Préparation commerciale – Polyphase 678

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Légère
État physique	Liquide
Type de formulation	Solution
Garantie	Carbendazime : 15,0 % *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle : 5,0 %
Description du contenant	Barils en métal ou en plastique, seaux et contenants pour vrac de grosseur moyenne (0,45 à 1 043,28 kg)
Masse volumique	1,15 à 1,25 g/cm^3 (à 25 °C)
pH dans une dispersion aqueuse à 1 %	7,1 à 7,8
Potentiel oxydant ou réducteur	N'est pas une substance aux propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant un an à la température ambiante.
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour le contenant après une période d'entreposage d'un an à la température ambiante.
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

La liste qui suit précise les concentrations utilisées pour Polyphase 678. Les doses utilisées sont exprimées en pourcentage du poids et font référence à l'utilisation de Polyphase 678. Afin de déterminer la dose de Polyphase 678 la plus efficace pour une utilisation donnée, il est conseillé de procéder à des essais sur le terrain aux doses indiquées sur l'étiquette du produit.

PEINTURES ET TEINTURES. Protection du film sec de peintures et de teintures en phase aqueuse à base de latex :
Usage intérieur : 0,2 à 0,4 %
Usage extérieur : 0,8 à 1,5 %
ADHÉSIFS (protection du film sec) :
Utiliser 0,08 à 0,2 %.
COULIS, PRODUITS DE CALFEUTRAGE ET AGENTS D'ÉTANCHÉITÉ (protection de produits en pots et du film sec) :
Pour les coulis à base d'eau, les produits de calfeutrage à base de silicone et les agents d'étanchéité à base d'eau et de latex, utiliser 0,2 à 0,3 %.
CIMENTS À JOINTS (protection de produits en pots et du film sec) :
Utiliser 0,02 à 0,5 %.
ENCRES (protection de produits en pots et du film sec) :
Utiliser 0,03 à 0,3 %.

1.4 Mode d'action

Le carbendazime est un fongicide systémique aux propriétés protectrices et curatives. Il inhibe la formation de microtubules dans le fuseau mitotique des champignons.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active (m.a.) et des impuretés présentes dans Carbendazime de qualité technique ont été validées et jugées acceptables en tant que méthodes de détermination des doses.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Sans objet.

2.3 Méthode d'analyse des résidus

Sans objet.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Le carbendazime est une matière active actuellement homologuée pour lutter contre la maladie hollandaise de l'orme. Le traitement consiste à injecter le carbendazime dans le tronc de l'arbre. Le carbendazime est aussi un métabolite d'une autre matière active antiparasitaire homologuée pour utilisation au Canada, le thiophanate-méthyle, ainsi qu'un métabolite du bénomyl, un produit antiparasitaire qui n'est plus homologué pour utilisation au Canada. Un examen minutieux de la base de données toxicologiques pour le carbendazime a été réalisé pour les utilisations du carbendazime par injection dans les troncs d'arbre et, plus récemment, dans le cadre de la réévaluation du thiophanate-méthyle (note de réévaluation de l'ARLA REV2007-12, *Évaluations préliminaires des risques et de la valeur du thiophanate-méthyl*). Cette réévaluation des propriétés toxicologiques du carbendazime a été réalisée d'après les données présentées par le titulaire de la matière active et les conclusions des examens d'autres administrations (par exemple, United States Environmental Protection Agency [EPA], Organisation mondiale de la santé, Royaume-Uni et Allemagne). La réévaluation intégrait également les études publiées disponibles à ce sujet.

À l'exception d'une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement et d'une étude de l'exposition par inhalation de doses répétées (28 ou 90 jours), dont les données étaient requises dans le cadre de la note de réévaluation REV2007-12, *Évaluations préliminaires des risques et de la valeur du thiophanate-méthyl*, la base de données pour le carbendazime est complète et comprend l'éventail complet des études de toxicité actuellement requises pour évaluer les risques. La plupart de ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire en vigueur au moment de l'exécution. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour déterminer la majorité des effets toxiques que pourrait occasionner l'exposition au carbendazime.

À l'appui de la demande actuelle pour une nouvelle utilisation principale du carbendazime, le demandeur a présenté une étude de la toxicité par voie cutanée de 28 jours réalisée chez le rat dans la foulée de la réévaluation de l'ARLA. Le demandeur a également soumis une étude de cinq jours effectuée en 2003 sur la toxicité par inhalation chez le rat, étude qui n'a pas été incluse dans la réévaluation. Il convient de noter que le demandeur envisage de procéder sous peu à une étude de la reprotoxicité du carbendazime sur une génération de rats. Cette étude comportera une évaluation de la neurotoxicité pour le développement qui sera réalisée conformément aux lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques relatives aux essais de reprotoxicité sur une génération.

Parmi les principaux effets critiques relevés dans la base de données toxicologiques pour le carbendazime, citons les effets sur le foie et les testicules, ainsi que la toxicité sur le plan du développement. Il est possible que la manifestation de ces effets soit liée au mode d'action du carbendazime. Le carbendazime est un composé aneugène (il induit une aneuploïdie, une perte de chromosomes, une non-disjonction chromosomique ainsi que d'autres effets) qui agit en perturbant l'assemblage des microtubules (en particulier du fuseau achromatique), qui est essentiel au processus normal de division cellulaire.

Les études de métabolisme chez le rat et la souris indiquent une absorption, une métabolisation et une excrétion rapides après l'administration de carbendazime radiomarqué ([^{14}C]-carbendazime) par voie orale, ainsi que des concentrations sanguines maximales atteintes 15 à 40 minutes après l'administration d'une dose unique faible (3 mg/kg p.c.) et dans un délai de quatre heures après l'administration d'une dose unique élevée (300 mg/kg p.c.). Dans une étude, on a obtenu un taux d'absorption d'environ 85 % après l'administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg/kg p.c. de carbendazime. Chez des souris soumises à une autoradiographie de tout le corps, on a observé que la plus grande part de la substance radiomarquée se trouvait dans le foie dix minutes après l'administration d'une dose unique par voie orale, de même que la présence de quantités relativement élevées dans les reins. Dans un délai de 24 heures après l'administration de la dose, plus de 80 % du carbendazime radiomarqué a été excrété, l'urine étant la principale voie d'excrétion. Chez le rat, environ 60 % de la substance radiomarquée a été détectée dans l'urine et 35 % dans les matières fécales après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. D'autres études indiquent que, chez le rat, la substance est excrétée principalement dans l'urine, indépendamment du sexe ou de la dose, et que le taux d'excrétion dans les matières fécales n'est que de 1 %, quoique chez certaines souris, le taux d'excrétion dans les matières fécales était quelque peu supérieur (10 à 27 %). Les concentrations résiduelles de la substance radiomarquée dans les tissus étaient minimes, soit seulement 0,3 et 0,08 % de la dose administrée détectée dans le foie de rats à 7 et à 14 jours, respectivement, après la dernière d'une série de 10 doses journalières de 2 mg/kg p.c. par dose. Sept jours après l'administration de la dernière dose d'une série de dix doses/jour, les concentrations dans le sang et dans certains organes et tissus (reins, graisse, muscles et gonades) ne dépassaient pas 0,03 % de la dose administrée. Presque tous les métabolites, dans l'urine comme dans les matières fécales, ont été excrétés sous forme de conjugués (glucuronides ou sulfates). Après clivage de ces conjugués, les principaux composés ont été identifiés comme étant du (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate (39 à 90 %), du carbendazime (2 à 6 %), du 2-aminobenzimidazole (2 à 4 %) et du 2-aminobenzimidazole hydroxylé (jusqu'à 5 %) chez les deux espèces de rongeurs. Aucune différence mesurable n'a été observée entre les rats et les souris sur le plan du métabolisme du carbendazime, même si les concentrations résiduelles mesurées dans le foie étaient généralement moins élevées chez les rats que chez les souris, ce qui indique que la capacité de détoxication du foie est parvenue à saturation plus rapidement chez la souris que chez le rat.

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer s'il y avait induction d'enzymes métabolisant les médicaments dans le foie. Bien que les résultats de la plupart de ces études soient sujets à interprétation, l'une d'entre elles a mis en évidence une induction légère à modérée d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments de phase I et II, tant chez

le rat que chez la souris. Comme mentionné précédemment, la détoxication et l'élimination du carbendazime et de ses métabolites ont été plus rapides chez le rat que chez la souris, comme en témoigne l'augmentation de la teneur en glutathion dans le foie du rat et une activité accrue des enzymes impliquées dans le métabolisme de phase II. Selon la conclusion d'une étude examinant les effets du carbendazime sur les enzymes de la chaîne respiratoire du rat, la toxicité du carbendazime et de ses métabolites ne semble pas associée à une interférence avec la fonction respiratoire des mitochondries.

Des essais de toxicité aiguë ont révélé que le carbendazime administré par voie orale était d'une faible toxicité chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien. Toutes ces espèces ont présenté une diminution du poids corporel. Chez la souris, des pathologies du foie (pâleur, inflammation, taches blanches et hématopoïèse extramédullaire) ont été observées. Chez le rat, des effets toxiques se sont manifestés sous la forme d'une modification de l'apparence des testicules (tendres, petits et foncés), d'une interférence avec la spermatogenèse et d'une dégénérescence des testicules. Le carbendazime s'est avéré d'une faible toxicité cutanée chez le rat et le lapin, de même que par inhalation chez le rat. Cette substance s'est révélée non irritante à légèrement irritante pour les yeux du lapin, de même que pour la peau du lapin et du cobaye. Les tests de Buehler (test épicutané recouvert) et de maximalisation ont révélé que le carbendazime n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Chez le rat, la PC Polyphase 678 s'est avérée d'une faible toxicité aiguë par voie orale, par contact cutané et par inhalation. Chez le lapin, elle a causé une irritation oculaire minime et une irritation cutanée légère. Des tests faisant appel à la méthode de maximalisation ont révélé que Polyphase 678 n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Des études de la toxicité à court terme par voie cutanée effectuées chez le lapin ont mis en évidence une irritation cutanée, mais aucune toxicité systémique. Une étude complémentaire fait état de tremblements légers, d'une augmentation des leucocytes, d'une baisse de l'activité de la cholinestérase et de lésions histologiques au niveau de l'estomac, des intestins et des reins, mais il est mentionné que ces effets se sont manifestés à des doses plus faibles que celles utilisées dans trois autres études de la toxicité par exposition cutanée au cours desquelles aucune toxicité systémique n'avait été observée. Dans le cadre d'une étude récente de la toxicité par voie cutanée de 28 jours chez le rat, aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé; toutefois, des effets systémiques, sous la forme d'une toxicité pour les testicules et d'une augmentation non néfaste du poids du foie ont été observés. Les effets sur les testicules se sont manifestés par une dégénérescence des tubes séminifères, des granulomes spermatiques et une incidence accrue d'anomalies du sperme, et par une diminution de la concentration, de la production et de la motilité spermatiques. Une baisse légère des paramètres des globules rouges a été observée chez les femelles, ainsi qu'une légère augmentation de la force de préhension des membres antérieurs ou postérieurs chez les deux sexes.

Une étude non conforme aux lignes directrices, où l'on examinait les effets de l'exposition par inhalation de carbendazime sur une période de cinq jours, a révélé que, jusqu'à une concentration de 0,178 mg/L, le carbendazime ne causait aucun effet néfaste. Cependant, une étude sur les effets de l'exposition par inhalation de 90 jours réalisée avec du bénomyl a entraîné une dégénérescence de la cavité nasale de rats traités à une concentration de 0,05 mg/L.

Au cours d'études de l'exposition à court et à long terme par le régime alimentaire et par gavage réalisées chez le rat et le chien, les principaux organes touchés chez ces deux espèces ont été le foie et les reins. En outre, des effets graves sur les testicules ont été constatés à des doses supérieures. La nature et la gravité des effets variaient selon la méthode de dosage utilisée. Dans les études à court terme par voie alimentaire, une augmentation du poids du foie a été le principal effet observé chez le rat et le chien; chez ce dernier, elle s'accompagnait de pathologies connexes du foie et d'effets sur le poids corporel à des doses plus élevées. D'autres effets graves sont survenus, tant chez le rat que chez le chien, à des doses moins élevées administrées par gavage, notamment des effets hématologiques et biochimiques, des lésions dégénératives affectant les reins, des changements pathologiques au niveau du foie (réactions inflammatoires, gonflement des hépatocytes, infiltration dans la région périporte du foie et régénération hépatique) de même que de la mortalité chez le rat.

Un traitement à court terme et à dose élevée administré par gavage et par le régime alimentaire a entraîné des changements au niveau des testicules, notamment une diminution du poids des testicules, une inhibition de la spermatogenèse, une dégénération de l'épithélium germinal et une hypospermie. Bien que des effets sur les testicules aient été signalés à des doses moins élevées chez le chien que chez le rat, ces effets étaient sporadiques et il n'y avait aucune indication claire d'une augmentation de la sensibilité des espèces pour cet effet. La libération prématurée des cellules germinales observée dans les testicules après une exposition au carbendazime est peut-être liée à l'inhibition de la formation des microtubules dans les cellules de Sertoli et dans le fuseau mitotique guidant la division des cellules germinales (McCarroll et coll., 2002).

Après l'administration à long terme de carbendazime, des effets sur le foie ont été observés chez la souris, le rat et le chien. Entre autres effets, on a constaté chez la souris un œdème et une nécrose des cellules hépatiques ainsi qu'une hypertrophie hépatocytaire dans les régions centrolobulaire et intermédiaire. Chez le rat et le chien, ces effets se sont manifestés par une augmentation du poids du foie et une élévation des taux sériques de glutamate pyruvate transaminase et de phosphatase alcaline. Des études utilisant une formulation en poudre mouillable contenant 53 à 72 % de carbendazime ont mis en évidence une augmentation de la gravité des péricholangites et cholangiohépatites spontanées chez le rat et, chez le chien, un œdème et une vacuolisation des hépatocytes ainsi qu'une cirrhose et une hépatite chronique. Au cours de l'étude de deux ans chez le chien réalisée avec du carbendazime, un seul des chiens (un mâle) a présenté des effets sur les testicules (tubes séminifères atrophiques et infiltration interstitielle par des cellules inflammatoires mononucléées). Au cours de l'étude de deux ans chez le chien effectuée avec une formulation en poudre mouillable contenant 53 à 72 % de carbendazime, on a également observé une atrophie testiculaire diffuse et focale à la dose faible; il n'y a toutefois eu aucun effet à des doses plus élevées, et aucun effet lié au traitement n'a été établi.

Le carbendazime a fait l'objet de nombreux essais de mutation inverse, dont un peu plus de la moitié ont donné des résultats positifs, généralement après activation. Cependant, dans les études où un composé d'une grande pureté était utilisé, les résultats étaient habituellement négatifs, ce qui laisse entendre que la mutagénicité était probablement liée à la présence d'une ou de plusieurs impuretés. Les échantillons de carbendazime contenant des aminophénazines (2,3-diaminophénazine ou hydroxy-2-amino-3-phénazine) étaient mutagènes, tandis que ceux contenant du carbendazime d'une grande pureté (99,5 %) et son métabolite principal, le (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate, ne l'étaient pas. Cependant, le 2-aminobenzimidazole, un métabolite d'importance mineure chez le rat, a donné des résultats positifs aux tests d'Ames et de réparation des dommages à l'ADN. Dans des cultures sur cellules de mammifères (lymphome de souris), certains résultats de tests ont indiqué que le carbendazime était mutagène, mais, encore une fois, le carbendazime purifié ne l'était pas. Des tests mesurant la réparation des dommages à l'ADN et des tests d'échange des chromatides-sœurs ont également donné des résultats négatifs.

Comme mentionné précédemment, le carbendazime est connu pour ses propriétés aneugènes. Cela dit, l'aneuploïdie induite par le carbendazime, le thiophanate-méthyle ou le bénomyl est un effet indirect qui n'implique aucune interaction directe avec l'ADN et dont les manifestations caractéristiques, selon certaines études, seraient associées à un niveau-seuil (Elhajouji et coll., 1997; Bentley et coll., 2000; Pratt et Barron, 2003; Decordier et coll., 2002). Il est de plus en plus reconnu qu'une dose sans effet nocif observé (DSENO) en deçà du seuil où une aneuploïdie n'est pas induite peut et doit être définie pour les substances aneugènes (Bolt et Degan, 2004; Bolt et coll., 2004). Les conclusions de McCarroll et de ses collaborateurs (2002) donnent à penser que, puisque les cellules ont un excès de microtubules, les fuseaux achromatiques peuvent fonctionner normalement malgré certains dommages, et que le carbendazime ou d'autres produits chimiques peuvent réduire le nombre de fuseaux achromatiques fonctionnels sans causer d'effets perceptibles avant que le niveau-seuil ne soit atteint.

On sait également que le carbendazime affecte la polymérisation des microtubules et la formation des fuseaux achromatiques, qui à leur tour ont une incidence sur la mitose et la méiose, ainsi que sur la ségrégation chromosomique. Dans des souches de levures et de champignons, le carbendazime a entravé la ségrégation chromosomique et la disjonction mitotique. La mitose a été inhibée dans des souches de levure *Saccharomyces pastorianus*, et dans celles d'*Aspergillus nidulans*, la mitose et la division cellulaire ont été inhibées. Dans la souche *Saccharomyces cerevisiae*, le carbendazime a induit un gain de chromosomes mitotiques et méiotiques (aneuploïdie). Le carbendazime a également inhibé la polymérisation de la tubuline mammalienne, mais dans une proportion moindre que dans les systèmes fongiques. En règle générale, des résultats positifs ont été obtenus pour les effets *in vitro* sur les chromosomes de cultures de cellules de mammifères. Le carbendazime a induit une aneuploïdie, une polyploïdie et une formation accrue de micronoyaux dans des cultures de lymphocytes humains et des cellules hybrides souris-humains. Dans le cadre de tests *in vivo*, une série de tests du micronoyau ont donné des résultats positifs. D'autres études chez le rat et le hamster ainsi que des études avec *Drosophila melanogaster* ont donné des résultats négatifs. Lors de tests utilisant des cellules germinales, les résultats des essais de létalité dominante chez la souris et le rat ont, dans une grande mesure, été négatifs; toutefois, des aberrations chromosomiques ont été

observées dans le sperme de rat, de même qu'une hausse de l'aneuploïdie dans des ovocytes (non fécondés) de hamsters. Une étude chez le hamster a montré que des doses aiguës élevées administrées durant la méiose I (maturation des ovocytes) et la méiose II (fécondation), événements qui dépendent des microtubules, pouvaient provoquer une interruption précoce de la gestation.

Aucun signe de cancérogénicité n'a été relevé dans les études à long terme chez le rat. Deux des trois études disponibles pour le carbendazime, où l'on examinait les effets oncogènes de cette substance chez des souris, ont mis en évidence une augmentation liée à la dose des adénomes et des carcinomes du foie. Dans l'une des études, un nombre accru de cas combinant des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été associé à une augmentation des doses chez les mâles et les femelles. Un hépatoblastome a également été observé et décrit comme un effet particulier chez cette souche de souris. Dans la deuxième étude, des effets cancérogènes évidents, sous la forme de carcinomes hépatocellulaires, ont été observés chez les femelles aux deux doses les plus élevées. Dans une étude utilisant une souche de souris connue pour être peu sujette aux tumeurs du foie spontanées, on n'a observé aucun effet cancérogène sur le foie à des doses administrées par le régime alimentaire allant jusqu'à 5 000 ppm, mais une hépatotoxicité et une augmentation des tumeurs à cellules de la granulosa et des lutéomes de l'ovaire ont été constatées. Selon les auteurs de cette étude, l'action hépatotoxique du carbendazime pourrait accroître le taux de tumeurs du foie spontanées chez les souches sensibles; ainsi, l'effet du carbendazime sur la formation de tumeurs chez la souris pourrait être le résultat d'un mécanisme secondaire. Cela dit, aucune donnée mécaniste n'a été présentée pour appuyer cette hypothèse.

Les étapes dont on présume qu'elles précèdent la formation de tumeurs du foie induites par le carbendazime comprennent une inhibition de la polymérisation de la tubuline, une perturbation de la formation du fuseau mitotique, une ségrégation chromosomique erronée et un retard de développement ou une perte de chromosomes dans les cellules hépatiques. La formation d'une tumeur s'ensuit en raison d'une hypertrophie cellulaire accrue, d'une prolifération cellulaire et d'une augmentation du poids du foie (McCarroll et coll., 2002). Cependant, les données en appui à cette hypothèse font défaut dans un certain nombre de domaines. Ainsi, on ne dispose d'aucune étude sur les propriétés de liaison de la tubuline chez la souris, d'aucun essai *in vivo* sur l'aneuploïdie dans le foie ni de données claires sur la prolifération cellulaire par rapport à la dose et à la durée (McCarroll et coll., 2002). Il a donc été jugé approprié d'adopter la méthode d'extrapolation linéaire à faible dose pour procéder à l'évaluation du risque de cancer.
Dans une série d'études de la toxicité sur le plan du développement réalisées chez le rat, parmi lesquelles on compte des études utilisant une dose unique, des effets sur le développement liés au traitement ont été observés, entre autres, une diminution du poids corporel du fœtus, une ossification retardée ou une absence d'ossification, et des malformations au niveau de la tête, de la colonne vertébrale, des côtes et du sternum (réduction des corps vertébraux thoraciques, côtes surnuméraires, exencéphalie, hydrocéphalie, anophtalmie et microphtalmie). Dans une étude par gavage effectuée chez le hamster, des malformations fœtales, dont une exencéphalie et des côtes soudées, ont été observées. Les études par gavage chez le lapin ont donné lieu à des effets chez les fœtus, notamment des malformations des vertèbres cervicales et des malformations interreliées des côtes et des segments proximaux des vertèbres thoraciques. Dans plusieurs études par gavage réalisées chez le rat et le lapin, de même que dans l'étude chez le hamster, des

effets sur les fœtus sont survenus à des doses inférieures à celles ayant induit une toxicité maternelle légère, ce qui indique que, chez ces animaux, les fœtus sont plus sensibles aux effets toxiques du carbendazime que les mères. Des effets sur le développement ont été observés dans le cadre d'études de l'exposition par le régime alimentaire à une dose équivalente à environ deux fois celle ayant induit des effets lors des études par gavage. Les principaux effets constatés chez les fœtus par suite de l'administration de doses à même le régime alimentaire ont porté sur l'ossification, mais même à des doses plus fortes, ces effets étaient moins graves que les malformations produites dans les études par gavage.

Dans le cadre d'études multigénérationnelles (deux et trois générations) de la reprotoxicité par le régime alimentaire effectuées chez le rat, aucun signe de toxicité chez les animaux parents ou leur progéniture ni aucun effet nocif apparent sur le plan de la reproduction n'a été observé aux doses d'essai, cela dit, des doses plus élevées auraient peut-être pu être tolérées. Ces études de la reprotoxicité n'évaluaient pas certains des critères d'effet requis dans les lignes directrices actuelles en matière d'essais, notamment la spermatogenèse. Cependant, un certain nombre d'études publiées et non publiées ont été réalisées afin d'analyser les effets du carbendazime sur la fertilité et la spermatogenèse chez les mâles en faisant appel à des doses supérieures à celles utilisées dans les études de reprotoxicité. Chez le rat, l'exposition à des doses aiguës a eu plusieurs effets : blocage du cycle de division des spermatogonies au stade de la métaphase, interférence avec la spermatogenèse, dégénérescence de l'épithélium germinal et réduction du poids des testicules (ceux-ci étaient petits, tendres et décolorés, et parfois de taille inégale). Une étude a été menée afin de mesurer les effets aigus sur les testicules, les canaux efférents et les spermatozoïdes à 2 et à 70 jours post-traitement. Deux jours après l'administration du traitement, on a observé une augmentation initiale du poids des testicules, un nombre anormalement bas de cellules germinales à toutes les étapes, une libération prématurée des spermatides allongées, des changements pathologiques touchant les canaux efférents (blocage des canaux; $\geq$ 50 % des canaux efférents bloqués) et une augmentation du diamètre moyen des tubes séminifères. À 70 jours post-traitement, on a observé une diminution liée à la dose du poids moyen des testicules et du diamètre moyen des tubes séminifères occasionnée par une atrophie plus marquée des tubes séminifères. Une étude parallèle a mis en évidence une réduction du nombre de têtes de spermatozoïdes, qui a atteint un point culminant huit jours après le traitement. À ce moment-là, un grand nombre de têtes étaient séparées de leur flagelle et 10 % des têtes présentaient des malformations. La motilité spermatique a décru de façon significative à 8 et à 16 jours post-traitement pour revenir à la normale à 32 jours. Deux études réalisées chez des rats exposés par gavage à du carbendazime pendant dix jours consécutifs ont donné lieu chez certains rats à une infertilité réversible précoce et chez d'autres, à une infertilité irréversible, accompagnée d'une réduction du poids des testicules et de l'épididyme, d'une baisse de la production spermatique et d'une élévation des concentrations en hormone folliculostimulante. Une atrophie marquée des tubes séminifères (> 85 %) a été observée chez les mâles n'ayant pas recouvré leur fertilité. Dans des études de la toxicité subchronique par gavage (environ 55 à 85 jours), on a observé une altération de la motilité des spermatozoïdes et de leur morphologie, une baisse des concentrations hormonales et un potentiel reproducteur réduit. Des lésions testiculaires s'accompagnaient de changements compensatoires au niveau de la régulation hypothalamique et surrénalienne. Une augmentation des concentrations sériques en hormone folliculostimulante et en hormone lutéinisante a aussi été observée. Une augmentation de l'hormone de libération des

gonadotrophines dans la région antérieure de l'hypothalamus a été suivie d'une baisse liée à la dose. Des concentrations accrues de testostérone dans le liquide des tubes séminifères ont été observées parallèlement à une augmentation de la protéine de liaison aux androgènes dans les tubes séminifères et le sérum. Les effets hormonaux indirects semblent s'être manifestés en réaction aux lésions testiculaires induites par le carbendazime, plutôt que par interférence hormonale directe.

Des effets similaires sur les testicules ont été observés chez d'autres espèces de rongeurs, mais à des doses supérieures aux doses d'essai chez le rat. Dans une étude au cours de laquelle des souris mâles étaient traitées avec du carbendazime pendant cinq jours consécutifs, puis examinées à 7, 24 et 39 jours post-traitement, on a noté une réduction du poids des testicules, une augmentation des anomalies morphologiques au niveau de la tête des spermatozoïdes et des altérations des spermatides rondes en élongation et allongées. À 39 jours post-traitement, les proportions des différents types de cellules et du poids des testicules ont amorcé un retour à la normale. Une comparaison directe entre des rats et des hamsters a permis d'établir que le carbendazime était moins toxique pour le hamster que pour le rat, eu égard à la dose et aux effets. Le traitement chez les hamsters a entraîné une réduction du nombre de spermatozoïdes dans les testicules et l'épididyme, une diminution du poids des testicules et de la vésicule séminale, mais sans toutefois altérer la fertilité ou la viabilité des fœtus, par opposition à l'augmentation des pertes post-implantation, à la baisse de fertilité et aux effets sur la morphologie et la motilité spermatiques survenus chez le rat à des doses similaires et inférieures.

Une étude comparant le bénomyl et le carbendazime a montré que peu de dommages ont été provoqués par l'injection de bénomyl dans des testicules de rats après une ou deux heures; le carbendazime a toutefois gravement altéré l'épithélium séminifère. Ces résultats donnent à penser que le carbendazime, c'est-à-dire le métabolite bénomyl plutôt que le bénomyl lui-même, agit comme médiateur de la toxicité testiculaire et comme inhibiteur de l'assemblage des microtubules des testicules.

Les effets neurotoxiques du carbendazime examinés chez les poules et les poulets ont été limités à de légers effets passagers qui se sont produits uniquement à des doses élevées et en l'absence de signes histologiques de neuropathie. Dans une étude de la neurotoxicité aiguë différée chez les poules, une toxicité systémique et des signes réversibles et transitoires de neurotoxicité (légère faiblesse des jambes et ataxie) ont été observés à la dose maximale d'essai (5 000 mg/kg p.c.), mais aucun signe de neurotoxicité n'a été décelé à des doses inférieures ni aucun signe évident de neuropathie lors de l'examen histologique (pas de dégénérescence axonale ou de démyélinisation, quelle que soit la dose). Dans le cadre d'une étude de 21 jours consistant en l'administration de carbendazime par voie alimentaire à des poulets, un des poulets a présenté une élévation légère du taux de cholinestérase sérique et une légère ataxie pendant environ 2 jours. Cependant, aucun signe de neurotoxicité n'a été observé chez les autres poulets. Comme mentionné précédemment, une augmentation peu marquée de la force de préhension des pattes antérieures et postérieures a été observée chez des rats exposés pendant 28 jours à du carbendazime administré par voie cutanée. Il n'existe pas d'étude de la neurotoxicité du carbendazime administré par voie orale chez des rongeurs ni étude disponible évaluant les effets du carbendazime sur le développement du système nerveux. Soulignons de nouveau qu'une

étude approfondie de la reprotoxicité sur une génération de rats, qui comportera une évaluation de la neurotoxicité sur le plan du développement, doit être réalisée avec du carbendazime conformément aux lignes directrices en matière d'essais de l'Organisation de coopération et de développement économiques. Dans une étude de détermination des doses, le demandeur a signalé qu'aucun effet lié au traitement n'avait été observé chez les petits ou les animaux parents à la dose de 2 500 ppm estimée être équivalente à 125 mg/kg p.c./j, soit une dose dépassant de plusieurs ordres de grandeur le point de départ du critère d'effet critique associé à la toxicité sur le plan du développement.

Les résultats des études de toxicologie réalisées avec du carbendazime et sa PC associée, Polyphase 678, ainsi que les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation du risque pour la santé humaine, sont résumés aux tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe I.

Épidémiologie
Aucun effet durable sur la santé humaine n'a été signalé. Les profils sanguins de 50 préposés à la fabrication de bénomyl et de carbendazime étaient comparables à ceux d'un groupe témoin composé de 48 travailleurs non exposés à ces fongicides (Organisation mondiale de la santé, 1993). D'après les résultats d'une étude réalisée sur 298 travailleurs de sexe masculin exposés à du bénomyl entre 1970 et 1977, aucune baisse de la fertilité n'a été observée dans la population à l'étude par rapport à une population témoin (Organisation mondiale de la santé, 1993).

Déclarations d'incident
Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans des délais déterminés, tout incident, et notamment les effets nocifs sur la santé et l'environnement, lié à une exposition à des produits antiparasitaires. Des renseignements sur ces déclarations d'incident sont accessibles sur le site Web de l'ARLA. En date du 24 mars 2010, aucun incident lié au carbendazime n'avait encore été déclaré à l'ARLA.

Huit cas d'intoxication (dont 4 cas confirmés) ayant fait l'objet d'une enquête par les Agriculture and Factory Inspectorates (Royaume-Uni) de 1988 à 1991 ont été liés à une exposition résultant de la dérive de brouillards de pulvérisation au cours du traitement des cultures. Le plus souvent, les déclarations faisaient état d'une irritation au niveau des yeux et du visage, de douleurs à la gorge et de maux de tête (Ministry of Agriculture Fisheries and Food, 1992). Chacun de ces incidents impliquait la pulvérisation d'une substance constituée d'un mélange de produits chimiques contenant du carbendazime.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques associés à la présence potentielle de résidus dans les aliments ou dans les produits utilisés à la maison ou à l'école, la LPA prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets seuils. Ce facteur doit tenir compte de l'intégralité des données relatives à l'exposition et à la toxicité concernant les nourrissons et les enfants, et de toute toxicité prénatale et postnatale potentielle. Un facteur différent peut être jugé approprié selon la disponibilité de données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques contenait toutes les études requises sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, notamment des données exhaustives sur le carbendazime. Plusieurs études de la toxicité sur le plan du développement et de la reprotoxicité étaient disponibles. Cependant, les études de reprotoxicité n'ont pas été réalisées conformément aux lignes directrices les plus récentes en matière d'essais. Certains critères d'effet, tels que les évaluations relatives au sperme et à d'autres points de repère du développement, n'ont pas été examinés lors de ces études. La nécessité de mener une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement s'est imposée par la présence dans la base de données toxicologiques de données probantes indiquant que le carbendazime peut altérer le développement du système nerveux. La réalisation planifiée d'une étude améliorée de la reprotoxicité sur une génération devrait combler cette lacune.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, aucun signe de toxicité n'a été observé chez les petits dans le cadre des études de reprotoxicité réalisées chez le rat. Cela dit, les études de la toxicité prénatale semblent indiquer une sensibilité accrue des fœtus de rat, de lapin et de hamster par suite d'une exposition *in utero* à du carbendazime. Dans l'une de ces études, des anomalies congénitales, notamment une hydrocéphalie, une microphtalmie, une malformation de l'omoplate, une exencéphalie, une hémivertèbre, des côtes et des vertèbres soudées ainsi qu'une augmentation des résorptions ont été observées chez des fœtus de rats, et ce, en présence d'une toxicité maternelle légère (par exemple, augmentation du poids du foie et diminution de la prise de poids corporel). Dans une autre étude chez le rat, des malformations fœtales ont été observées, entre autres, une anasarque, une exencéphalie, un méningocèle, une queue anormalement courte, une microphtalmie, une hydrocéphalie et une fente vertébrale, et ce, en dépit de l'absence d'effets chez les mères. Chez le lapin et le hamster, on a constaté une augmentation des résorptions en l'absence d'une toxicité maternelle, tandis qu'en présence d'une toxicité maternelle légère (par exemple, diminution du poids corporel ou de la prise de poids corporel), des anomalies congénitales ont été observées chez le lapin, telles que des malformations des vertèbres cervicales et autres malformations interreliées des côtes et des segments proximaux des vertèbres thoraciques. On a relevé une exencéphalie et des côtes soudées chez le hamster.

Partant de ces observations, le facteur intégral de 10 requis en vertu de la LPA a été retenu pour l'évaluation des risques associés à l'exposition en milieu résidentiel par voie cutanée et par inhalation. La décision de maintenir ce facteur de 10 est justifiée par le niveau de préoccupation élevé associé à la toxicité prénatale, lequel est fondé sur les effets graves induits par le carbendazime sur le développement des fœtus (malformations et viabilité réduite) en l'absence de toute toxicité maternelle. Le facteur de 10 de la LPA tient également compte des préoccupations liées à l'absence d'essais de neurotoxicité chez les jeunes.

Pour ce qui est de l'exposition par ingestion accidentelle, les préoccupations concernant la toxicité prénatale observée dans le cadre des études de la toxicité pour le développement réalisées avec du carbendazime ne s'appliquent pas à la population en cause (autrement dit, les enfants). D'après les études disponibles, aucun risque préoccupant lié à la toxicité postnatale n'a été décelé. Cependant, il subsiste des incertitudes sur le plan de la toxicité postnatale du carbendazime puisqu'il n'existe pas d'étude examinant la neurotoxicité chez les jeunes. En conséquence, le facteur de 10 requis par la LPA a été réduit à 3 pour ce scénario d'exposition.

3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire d'établir une dose aiguë de référence, puisque la nouvelle utilisation principale du carbendazime n'est liée à aucune exposition par le régime alimentaire.

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

La détermination d'une dose journalière admissible n'était pas nécessaire étant donné que la nouvelle utilisation principale du carbendazime n'est liée à aucune exposition par le régime alimentaire.

3.4 Évaluation des risques en milieux professionnels et résidentiels

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition professionnelle à Polyphase 678 se caractérise par une exposition à court et à long terme, principalement par voie cutanée et par inhalation. Une exposition en milieu résidentiel à Polyphase 678 est possible à court terme, par voies cutanée et orale.

Exposition de court à long terme par contact cutané et par inhalation
Pour estimer le risque d'exposition par contact cutané et par inhalation de court à long terme, une DSENO de 10 mg/kg p.c./j a été sélectionnée à partir de plusieurs études de la toxicité sur le plan du développement réalisées chez le rat et le lapin. Cette DSENO a été établie d'après l'observation, en l'absence d'une toxicité maternelle, d'une augmentation des cas de résorptions à la dose de 20 mg/kg p.c./j chez le lapin et des cas de malformations squelettiques à la dose de 30 mg/kg p.c./j chez le rat.

En dépit de la disponibilité de plusieurs études de la toxicité par voie cutanée réalisées avec du carbendazime, aucune n'a été retenue pour l'évaluation des risques puisqu'elles n'examinaient pas l'effet toxicologique critique associé à la toxicité sur le plan du développement prénatal.

Pour les **scénarios d'exposition en milieu résidentiel**, la marge d'exposition (ME) cible est égale à 1 000. Cette ME tient compte des facteurs d'incertitude standard pour l'extrapolation interspécifique (10×) et la variabilité intraspécifique (10×). Compte tenu de l'exhaustivité de la base de données, des effets sur le développement observés en l'absence d'une toxicité maternelle, et des préoccupations soulevées par la gravité du critère d'effet, le facteur de 10 prescrit par la LPA a été retenu. On estime que cette ME protège adéquatement tous les groupes de population sensibles, y compris les enfants à naître des femmes exposées.

Pour les **scénarios d'exposition professionnelle**, la ME cible est de 1 000. Elle intègre les facteurs d'incertitude standard pour l'extrapolation interspécifique (10×) et la variabilité intraspécifique (10×). Étant donné que la population des travailleurs comporte des femmes enceintes, il importait d'assurer une protection adéquate du fœtus pouvant être exposé par l'intermédiaire de la mère. Compte tenu des préoccupations liées à la toxicité prénatale (consulter la section 3.1.1), un facteur additionnel de 10 a été appliqué à ces critères d'effet.

Exposition à court terme par ingestion accidentelle

Pour estimer le risque associé à une exposition à court terme par ingestion accidentelle, une DSENO de 20 mg/kg p.c./j a été sélectionnée à partir de plusieurs études de la toxicité sur le plan du développement réalisées chez le rat. Cette DSENO a été établie d'après l'observation d'une réduction de la prise de poids corporel et une augmentation du poids du foie chez des rates gravides exposées à une dose de 90 mg/kg p.c./j. Les résultats d'autres études de la toxicité utilisant du carbendazime ont confirmé que la diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel constituaient des critères d'effet préoccupants cohérents après une exposition par voie orale. Les études de la toxicité sur le plan du développement par exposition à des doses répétées chez le rat et le lapin sont donc les plus pertinentes pour évaluer l'exposition à court terme par ingestion accidentelle.

Une ME cible de 300 a été jugée appropriée. Elle intègre des facteurs d'incertitude standard pour l'extrapolation interspécifique (10×) et la variabilité intraspécifique (10×). Compte tenu de l'exhaustivité de la base de données et des incertitudes qui subsistent à l'égard de la neurotoxicité sur le plan du développement, le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 3.

Risque de cancer

En ce qui concerne l'évaluation du risque de cancer, les risques unitaires associés au carbendazime exprimés par l'excès de risque unitaire (ERU; représentant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % sur la pente de la courbe dose-réponse dans la région des doses faibles) ont été calculés d'après les données tirées des études de cancérogénicité chez la souris. Le risque unitaire ayant le potentiel le plus élevé, $1{,}6 \times 10^{-2}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$, a été calculé d'après les tumeurs hépatocellulaires (adénomes ou carcinomes) observées chez des souris femelles de souche CD-1, puis utilisé dans le cadre de l'évaluation du risque de cancer.

3.4.1.1 Absorption cutanée

Deux études *in vivo* et trois autres *in vitro* sur l'absorption cutanée ont été présentées. Ces études visaient à déterminer le potentiel d'absorption percutanée du carbendazime dans des formulations de peintures à base d'eau ou d'alkyde. Dans les études *in vivo*, la substance d'essai radiomarquée a été appliquée à une seule concentration, soit 0,1 % poids/poids (12 ou 14 µg/cm^2) sur le dos et les épaules des rats pour une exposition de 8 heures. Cette dose étant plus élevée que la concentration minimale de carbendazime dans les produits de peinture (0,03 %), il peut en découler une sous-estimation de l'absorption à des concentrations plus faibles. La période d'exposition terminée, la peinture appliquée a été enlevée avec un mélange d'alcool éthylique et de white-spirit, méthode qui ne reflète pas nécessairement celles utilisées sur le terrain dans le cadre de l'utilisation de peintures au latex.

Le taux de récupération de la dose appliquée était acceptable, soit un bilan massique moyen de groupe supérieur à 90 %. La majorité de la dose administrée a été récupérée lors du nettoyage de la peau, alors que seulement 0,23 à 0,40 % de la dose appliquée est demeurée sur le site d'application. Les estimations de l'absorption cutanée étaient fondées sur la quantité totale de résidus, soit ceux demeurés sur le site d'application (y compris sur les bandelettes du pansement) en plus de ceux trouvés dans l'urine (y compris dans l'eau de lavage et de rinçage de la cage), les matières fécales, la carcasse et le sang. La dose absorbée, soit environ 1,5 à 2,0 % de la dose appliquée, a été principalement excrétée par les voies rénales.

Les données *in vitro* de l'absorption cutanée ont montré que la peau humaine devrait être moins perméable que celle du rat, lorsqu'elle est exposée à des formulations de peintures à base d'eau ou d'alkyde. Cependant, compte tenu des limites indiquées dans l'étude *in vivo* (voir plus haut), les études *in vitro* n'ont pas été prises en considération pour préciser quantitativement le facteur d'absorption cutanée sélectionné pour l'évaluation des risques. Une valeur de 2 % pour l'absorption cutanée est considérée comme étant appropriée aux fins d'évaluation des risques. Cette valeur s'applique uniquement aux scénarios impliquant la manipulation de peintures. Pour tous les autres scénarios, un taux d'absorption cutanée par défaut de 100 % a été retenu pour le carbendazime.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés à la manipulation du produit et des risques connexes

L'exposition des préposés à la manipulation de produits qui mélangent et chargent Polyphase 678 devrait se produire de moyen à long terme, principalement par voie cutanée et par inhalation.

Comme le *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe) est homologué pour utilisation dans d'autres produits destinés aux consommateurs à des doses supérieures à celles de Polyphase 678, on ne prévoit aucune augmentation de l'exposition par rapport à celle associée au profil d'emploi existant de l'iodocarbe ni changement sur le plan de l'exposition à l'iodocarbe découlant de l'utilisation de cette PC. Des évaluations de l'exposition au carbendazime et des risques associés ont tout de même été réalisées pour les préposés à la manipulation du produit.

Aucune donnée spécifique sur le produit chimique n'a été présentée pour évaluer l'exposition humaine au cours d'activités nécessitant la manipulation du produit antiparasitaire. Les estimations de l'exposition pour les personnes qui mélangent et chargent Polyphase 678 dans des peintures, enduits, agents de calfeutrage et autres produits connexes ont été générées à partir de l'étude sur l'exposition aux agents antimicrobiens de la Chemical Manufacturers Association. Cette étude mesurait l'exposition des travailleurs en fonction de scénarios d'utilisation de différents antimicrobiens dans des environnements non agricoles, comme les agents de préservation dans les peintures, les enduits, les carburants, les tours de refroidissement ainsi que les liquides de travail des métaux et de traitement des pâtes et papiers. Des produits liquides (transfert à l'air libre et en système fermé par pompe doseuse) et solides (de type « verser et étendre ») ont été mis à l'essai, puis les expositions par voie cutanée et par inhalation ont été mesurées au cours du mélange et du chargement des produits. La plus importante voie d'exposition était la voie cutanée. Compte tenu de la diversité des produits utilisés, le type de vêtements de protection variait considérablement, même si, durant cette étude, la plupart des personnes ne portaient qu'une seule couche de vêtements. Aux fins de la présente évaluation, on a jugé pertinent d'utiliser le 90^{e} centile de l'exposition.

Les scénarios de transfert à l'air libre et par pompe doseuse de la Chemical Manufacturers Association associés aux peintures et revêtements, aux liquides de travail des métaux, aux tours de refroidissement et aux usines de traitement de pâtes et papiers ont été utilisés pour déterminer le risque d'exposition au carbendazime. En l'absence de données spécifiques sur le produit chimique, un facteur d'absorption cutanée de 100 % a été présumé pour le carbendazime dans les scénarios impliquant des préposés à la manipulation de produits chimiques. Étant donné que le risque d'exposition est présent tout au long de l'année, une DSENO pour l'exposition à long terme par voie cutanée et par inhalation de 10 mg/kg p.c./j a été utilisée pour calculer la marge d'exposition (ME).

Pour les systèmes de transfert à l'air libre, les estimations de la quantité de matière active manipulée par jour ont été calculées en fonction de l'utilisation de cuves de production de 1 000 kg, d'une teneur en Polyphase 678 de 1,5 % et de deux lots de production par jour (4,5 kg m.a./j). Pour les systèmes de transfert en système fermé par pompe doseuse, les estimations ont été calculées en fonction de l'utilisation de cuves de 4 763 kg, d'une teneur en Polyphase 678 de 1,5 % et de trois lots de production par jour afin d'obtenir une estimation prudente de la quantité manipulée par jour (32,2 kg m.a./j).

Étant donné que les estimations de la limite supérieure pour les scénarios de transfert à l'air libre et par pompe doseuse se situent dans la plage de valeurs de l'exposition de l'étude réalisée par la Chemical Manufacturers Association (0,01 à 38 kg m.a./j à l'air libre; 0,27 à 265 kg m.a./j en système fermé), l'exposition au carbendazime n'a pas été normalisée en fonction de la quantité manipulée par jour et les unités d'exposition ont été directement utilisées. Seules les répétitions pour les travailleurs portant des gants ont été incluses dans le calcul de l'exposition journalière totale au carbendazime.

Tableau 1 Exposition au carbendazime et estimations des risques connexes autres que de cancer chez les préposés à la manipulation de produits chimiques

Scénario/équipement de protection individuelle	Exposition journalière totale au carbendazime (mg/kg p.c./j)	ME*
Équipement de transfert à l'air libre; combinaison, gants et respirateur[ab]	0,0171	585
Équipement de transfert en système fermé; combinaison et gants[a]	0,00790	1 270
Équipement de transfert en système fermé; combinaison, gants et respirateur[ab]	0,00558	1 790

[a] Un facteur de protection de 75 % a été appliqué à l'estimation de l'exposition par voie cutanée pour tenir compte de l'ajout d'une combinaison.

[b] Un facteur de protection de 90 % a été appliqué à l'estimation de l'exposition par inhalation pour tenir compte de l'ajout d'un respirateur.

* D'après une DSENO de 10 mg/kg p.c./j pour l'exposition à long terme. La ME cible est égale à 1 000.

Les ME calculées pour le mélange et le chargement de Polyphase 678 à l'air libre n'ont pas atteint la ME cible et sont donc jugées inacceptables, même en considérant l'ajout d'une combinaison et d'un respirateur (tableau 1). Les ME calculées pour le mélange et le chargement de Polyphase 678 en système fermé, en tenant compte du port d'un équipement de protection individuelle de base, n'atteignent pas non plus la ME cible, mais la mesure de réduction des risques, soit l'énoncé sur l'étiquette indiquant la nécessité de porter une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements, fait en sorte que les risques autres que de cancer sont acceptables.

Pour l'estimation du risque de cancer, l'exposition a été amortie sur une vie entière afin de pouvoir estimer la dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV). Entre autres hypothèses, on peut inclure 36 années de service en milieu industriel pour une espérance de vie de 75 ans (valeurs par défaut de l'Accord de libre échange nord-américain). En outre, les risques ont été calculés en fonction de travailleurs produisant 2 lots par semaine (2 jours d'exposition/semaine), à raison de 50 semaines de travail par année. Le nombre de lots sélectionnés vise à obtenir une estimation moyenne la plus juste possible du nombre de jours d'exposition par année, en tenant compte des pics supérieurs et inférieurs de production. Un risque de cancer pour la vie entière inférieur à 1×10^{-5} dans les populations de travailleurs est

considéré comme étant acceptable. La DJMDV et le risque de cancer ont été calculés en utilisant les équations suivantes :

$$\text{DJMDV} = \frac{\text{Exposition journalière} \times n^{bre}\text{ jours d'exposition/année} \times \text{années de travail}}{\text{Espérance de vie (années)} \times 365\text{ jours/année}}$$

Risque de cancer = DJMDV × ERU

Tableau 2 Estimation du risque de cancer associé au carbendazime pour les préposés à la manipulation de produits chimiques

Scénario/équipement de protection individuelle	Exposition (mg/kg p.c./j)	DJMDV (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer*
Transfert à l'air libre; combinaison, gants et respirateur[ab]	0,0171	0,00225	4×10^{-5}
Transfert en système fermé; combinaison et gants[a]	0,00790	0,00115	2×10^{-5}
Transfert en système fermé; combinaison, gants et respirateur[ab]	0,00558	0,000734	1×10^{-5}

[a] Un facteur de protection de 75 % a été appliqué à l'estimation de l'exposition par voie cutanée afin de tenir compte de l'ajout d'une combinaison.

[b] Un facteur de protection de 90 % a été appliqué à l'estimation de l'exposition par inhalation pour tenir compte de l'ajout d'un respirateur.

* Fondé sur un ERU de 0,016 $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$. Risque de cancer acceptable de 1×10^{-5} pour les populations de travailleurs.

Les estimations du risque de cancer n'atteignent pas les niveaux acceptables pour les systèmes de mélange et de chargement à l'air libre (tableau 2). Cependant, en système fermé, et en tenant compte du port d'une combinaison et d'un respirateur, le risque calculé est de 1×10^{-5}. Compte tenu des limites de l'étude de la Chemical Manufacturers Association et de la grande variabilité des estimations de l'exposition, ce risque est considéré comme étant acceptable.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition à Polyphase 678 et des risques connexes chez les travailleurs qui manipulent le produit

Un risque d'exposition secondaire est présent chez les personnes qui appliquent des produits traités à l'aide d'un pinceau, d'un rouleau ou d'un pistolet sans air comprimé, et lorsque des enduits, adhésifs, agents d'étanchéité, coulis et encres sont utilisés. La durée d'exposition est considérée comme étant de moyen à long terme chez les travailleurs du commerce, et l'exposition par contact cutané à des produits contenant Polyphase 678 constitue la principale voie d'exposition.

Étant donné que l'iodocarbe est homologué pour utilisation dans d'autres produits destinés aux consommateurs à des doses supérieures à celles de Polyphase 678, on ne prévoit aucune augmentation de l'exposition par rapport à celle associée au profil d'emploi existant de l'iodocarbe ni changement sur le plan de l'exposition à l'iodocarbe découlant de l'utilisation de cette PC. Des évaluations de l'exposition secondaire ont néanmoins été réalisées pour le carbendazime.

L'exposition découlant de l'utilisation dans des peintures devrait être supérieure à celle associée à d'autres utilisations en raison de quantités supérieures de produit manipulées par jour. Le risque d'exposition associé à l'application à l'aide d'un pinceau ou d'un pistolet de pulvérisation sans air comprimé de peintures contenant Polyphase 678 a été estimé à partir des données de substitution de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED) et des procédures normalisées de fonctionnement (PNF) en milieu résidentiel de l'EPA.

L'exposition des peintres professionnels est calculée en présumant le port d'un vêtement à manches longues et d'un pantalon long, sans gants. Les peintres professionnels devraient en principe manipuler 15 L/jour de peinture, lorsqu'ils utilisent un pinceau, et 38 L/jour, lorsqu'ils se servent d'un pistolet de pulvérisation sans air comprimé. Selon les PNF en milieu résidentiel de l'EPA, la densité de la peinture au latex est égale à 1,24 g/ml. La quantité estimative de carbendazime manipulée par les peintres professionnels se situe entre 0,01 et 0,11 kg/jour (tableau 3).

Tableau 3 Quantité de carbendazime manipulée par jour

Scénario	Concentration de Polyphase	Concentration de carbendazime	Densité de la peinture (g/ml)	Quantité manipulée par jour (L)	Quantité manipulée par jour (kg)*
Pinceau					
À l'intérieur	0,4 %	15 %	1,24	15	0,01116
À l'extérieur	1,5 %	15 %	1,24	15	0,04185
Pistolet sans air comprimé					
À l'intérieur	0,4 %	15 %	1,24	38	0,0283
À l'extérieur	1,5 %	15 %	1,24	38	0,106

* Quantité manipulée par jour = concentration du produit dans la peinture × concentration de la m.a. × quantité de peinture/jour × densité de la peinture

Tableau 4 Estimations de l'exposition et ME chez les travailleurs qui appliquent de la peinture contenant du carbendazime

Méthode	Exposition unitaire par voie cutanée (mg m.a./kg manipulé)	Exposition unitaire par inhalation (mg m.a./kg manipulé)	Quantité manipulée par jour (kg)	Exposition* (mg/kg p.c./j)	ME#
Pinceau, à l'intérieur	399,6	0,7	0,01116	0,00139	7 181
Pinceau, à l'extérieur	399,6	0,7	0,04185	0,00522	1 915
Pistolet sans air comprimé, à l'intérieur	84,7	1,1	0,0283	0,00112	8 946
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	84,7	1,1	0,106	0,00419	2 386

* Exposition = (exposition unitaire par voie cutanée [PHED] × taux d'absorption cutanée [2 %] + exposition unitaire par inhalation) × quantité manipulée par jour/p.c.

\# Fondée sur une DSENO de 10 mg/kg p.c./j pour l'exposition à long terme. La ME cible est égale à 1 000.

En assumant une valeur pour l'absorption cutanée de 2 % de carbendazime dans les formulations de peintures, et d'après les études sur l'absorption percutanée fournies, les ME calculées pour les risques autres que de cancer chez les peintres professionnels ont atteint la ME cible et sont donc jugées acceptables (tableau 4). Même si la valeur utilisée pour l'absorption cutanée est spécifique au scénario d'application de peintures, l'exposition estimée pour les peintres devrait servir de scénario le plus défavorable pour l'estimation de l'exposition secondaire des travailleurs, étant donné que la quantité de peinture manipulée par jour est supérieure et que la concentration de carbendazime dans d'autres produits destinés aux consommateurs est censée être inférieure à celle présente dans les peintures.

Pour l'estimation du risque de cancer, l'exposition a été amortie sur une vie entière afin de pouvoir estimer la DJMDV. Entre autres hypothèses, on peut inclure que l'application se fait en un jour et que la vie entière correspond à une période de 75 ans (Exposés de position de l'Accord de libre échange nord-américain, 1999). On a présumé que les peintres professionnels seraient exposés pendant 18 ans au cours de leur vie entière en se fondant sur la durée moyenne des années de service des opérateurs, fabricants et ouvriers précisée dans l'Exposure Factors Handbook (EPA, 1997). Cette estimation est jugée prudente puisque les renseignements concernant les peintres indiquent que la durée moyenne des années de service dans cette population de travailleurs peut être aussi courte que six ou sept ans. Les peintres professionnels peuvent être exposés 5 jours par semaine, à raison de 50 semaines par année (soit 250 jours/année) pour l'application de peinture intérieure et à raison de 26 semaines par année (soit 130 jours/année) pour l'application de peinture extérieure. La DJMDV et le risque de cancer ont été calculés en utilisant l'équation suivante :

$$\text{DJMDV} = \frac{\text{Exposition journalière} \times n^{\text{bre}} \text{ jours d'exposition/année} \times \text{années de travail}}{\text{Espérance de vie (années)} \times 365 \text{ jours/année}}$$

Risque de cancer = DJMDV × ERU

Tableau 5 Estimations du risque de cancer associé à l'application de carbendazime en tant que produit utilisé dans la peinture

Méthode	Équipement de protection individuelle	Exposition (mg/kg p.c./j)	DJMDV (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer*
Pinceau, à l'intérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00139	$2,3 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}
Pinceau, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00522	$4,5 \times 10^{-4}$	7×10^{-6}
Pistolet sans air comprimé, à l'intérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00112	$1,8 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00419	$3,6 \times 10^{-4}$	6×10^{-6}

* D'après un ERU de 0,016 $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$. Dans les populations de travailleurs, un risque de cancer de 1×10^{-5} est jugé acceptable.

Les estimations du risque de cancer chez les peintres professionnels sont inférieures à 1×10^{-5} et donc jugées acceptables (tableau 5). Même si la valeur de l'absorption cutanée est propre au scénario pour la peinture, l'exposition estimée pour les peintres devrait pouvoir être utilisée en tant que scénario le plus défavorable pour l'exposition secondaire des travailleurs, étant donné que la quantité de peinture manipulée par jour est supérieure et que la concentration de carbendazime dans d'autres produits destinés aux consommateurs devrait être moindre que celle présente dans les peintures.

3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

3.4.3.1 Exposition des particuliers qui manipulent le produit en milieu résidentiel et risques connexes

Un risque d'exposition secondaire est présent chez les particuliers qui appliquent des produits traités au pinceau, au rouleau ou au pistolet sans air comprimé, de même que dans le cadre de l'utilisation d'enduits, d'adhésifs, d'agents d'étanchéité, de coulis et d'encres. La durée de l'exposition des particuliers est estimée être à court terme, et la principale voie d'exposition serait le contact cutané avec des produits contenant Polyphase 678.

Comme l'iodocarbe est homologué pour utilisation dans d'autres produits destinés aux consommateurs à des doses supérieures à celles de Polyphase 678, on ne prévoit aucune augmentation de l'exposition par rapport à celle associée au profil d'emploi existant de l'iodocarbe ni changement sur le plan de l'exposition à l'iodocarbe découlant de cette utilisation. Des évaluations de l'exposition au carbendazime en milieu résidentiel ont néanmoins été réalisées.

Le risque d'exposition associé à l'application de peinture contenant Polyphase 678 au moyen d'un pinceau ou d'un pistolet sans air comprimé a été estimé à partir des données de substitution de la PHED et des PNF en milieu résidentiel de l'EPA.

L'exposition a été calculée pour les particuliers vêtus soit d'un pantalon court et d'un vêtement à manches courtes, soit d'une seule couche de vêtements sans gants. Ces particuliers devraient manipuler 7,6 L de peinture par jour lorsqu'ils utilisent un pinceau, et jusqu'à 19 L par jour s'ils se servent d'un pistolet sans air comprimé (PNF en milieu résidentiel de l'EPA). Selon les PNF en milieu résidentiel de l'EPA, la densité de la peinture au latex serait de 1,24 g/ml. La quantité de carbendazime manipulée par les particuliers se situe entre 0,006 et 0,05 kg par jour (tableau 6).

Tableau 6 Quantité de carbendazime manipulée par jour

Scénario	Concentration de Polyphase	Concentration de carbendazime	Densité de la peinture (g/ml)	Quantité manipulée par jour (L)	Quantité manipulée par jour* (kg)
Pinceau					
À l'intérieur	0,4 %	15 %	1,24	7,6	0,00565
À l'extérieur	1,5 %	15 %	1,24	7,6	0,0212
Pistolet sans air comprimé					
À l'intérieur	0,4 %	15 %	1,24	19	0,0141
À l'extérieur	1,5 %	15 %	1,24	19	0,0530

* Quantité manipulée par jour = concentration du produit dans la peinture × concentration en m.a. × quantité de peinture manipulée par jour × densité de la peinture

Tableau 7 Estimations de l'exposition et ME chez les particuliers qui appliquent de la peinture contenant du carbendazime

Méthode	Équipement de protection individuelle	Exposition unitaire par voie cutanée (mg m.a./kg manipulé)	Exposition unitaire par inhalation (mg m.a./kg manipulé)	Quantité manipulée par jour (kg)	Exposition* (mg/kg p.c./j)	ME#
Pinceau, à l'intérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; sans gants	513,4	0,7	0,00565	0,000828	12 052
Pinceau, à l'intérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	399,6	0,7	0,00565	0,000646	15 480
Pinceau, à l'extérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; sans gants	513,4	0,7	0,0212	0,00312	3 205
Pinceau, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	399,6	0,7	0,0212	0,00242	4 132
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; sans gants	182,1	1,1	0,0530	0,00278	3 597
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	84,7	1,1	0,0530	0,0013	7 692

* Exposition = (exposition unitaire par voie cutanée [PHED] × absorption par voie cutanée [2 %] + exposition unitaire par inhalation) × quantité manipulée par jour/p.c.

\# Fondée sur une DSENO pour l'exposition à court terme de 10 mg/kg p.c./j. La ME cible est égale à 1 000.

En présumant une valeur d'absorption cutanée de 2 % pour le carbendazime dans les formulations de peinture (valeur tirée des études *in vivo* de l'absorption cutanée soumises), les ME calculées pour les risques autres que de cancer chez les particuliers qui appliquent de la peinture atteignent la ME et sont donc considérées comme étant acceptables (tableau 7). L'exposition découlant de la manipulation de peinture devrait être supérieure à celle associée à d'autres utilisations, étant donné qu'une quantité plus grande de produit est utilisée par jour.

Même si la valeur de l'absorption cutanée est propre au scénario pour la peinture, l'exposition estimée pour les peintres devrait pouvoir être utilisée en tant que scénario le plus défavorable pour l'exposition des particuliers.

Pour évaluer le risque de cancer, l'exposition a été amortie sur une vie entière afin de pouvoir obtenir une DJMDV estimative. Entre autres hypothèses, on peut inclure que chaque application se fait en un jour et que la vie entière correspond à une période de 75 ans (Exposés de position de l'Accord de libre échange nord-américain, 1999). Il a été présumé que les particuliers appliquaient de la peinture quatre jours par année pendant 40 ans de leur vie entière (Exposés de position de l'Accord de libre échange nord-américain, 1999). La DJMDV et le risque de cancer ont été calculés en utilisant les équations suivantes :

$$\text{DJMDV} = \frac{\text{Exposition journalière} \times n^{\text{bre}}\text{ jours d'exposition/année} \times \text{années de travail}}{\text{Espérance de vie (années)} \times 365\text{ jours/année}}$$

$$\text{Risque de cancer} = \text{DJMDV} \times \text{ERU}$$

Tableau 8 Estimations du risque de cancer associé à l'application de carbendazime en tant que produit utilisé dans la peinture

Méthode	Équipement de protection individuelle	Exposition (mg/kg p.c./j)	DJMDV (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer*
Particulier				
Pinceau, à l'intérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; sans gants	0,00089	$5,2 \times 10^{-6}$	8×10^{-8}
Pinceau, à l'intérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00071	$4,1 \times 10^{-6}$	7×10^{-8}
Pinceau, à l'extérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; pas de gants	0,00333	$2,0 \times 10^{-5}$	3×10^{-7}
Pinceau, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00265	$1,6 \times 10^{-5}$	3×10^{-7}
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	Pantalon court et vêtement à manches courtes; sans gants	0,00357	$2,1 \times 10^{-5}$	3×10^{-7}
Pistolet sans air comprimé, à l'extérieur	Une seule couche de vêtements; sans gants	0,00210	$1,2 \times 10^{-5}$	2×10^{-7}

* D'après un ERU de 0,016 $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$. Dans les populations des milieux résidentiels, un risque de cancer de 1×10^{-6} est jugé acceptable.

Les estimations du risque de cancer chez les particuliers qui appliquent de la peinture sont toutes inférieures à 1×10^{-6} et donc considérées comme étant acceptables (tableau 8).

3.4.3.2 Exposition en milieu résidentiel post-application et risques connexes

Les scénarios pour l'exposition potentielle post-application sont les suivants : exposition cutanée, exposition orale par transfert main-bouche (enfants) et exposition orale par ingestion d'éclats de peinture (enfants). L'exposition cutanée résultant du contact avec des matériaux traités et l'exposition orale par transfert main-bouche ne devraient pas être supérieures à l'exposition orale par ingestion d'éclats de peinture. Les nourrissons (0,5 à 1,5 an) sont présumés présenter un risque d'exposition à court terme à des éclats de peinture, mais uniquement dans un scénario d'utilisation à l'intérieur. Des données d'évaluation de niveau 1 tirées des PNF de l'EPA pour les évaluations de l'exposition en milieu résidentiel ont été utilisées pour la présente évaluation. La concentration maximale de carbendazime dans les peintures intérieures est de 0,06 % (par exemple, concentration maximale de 0,4 % de Polyphase 678 contenant 15 % de carbendazime). La quantité de peinture ingérée par un enfant pesant 10 kg est présumée être de 40 mg, dont 20 % de la matière active est disponible pour ingestion. L'exposition a été calculée en utilisant les équations suivantes :

$$\text{Exposition} = \frac{\text{Taux d'ingestion (40 mg)} \times \text{\% de m.a. (0,0006)} \times \text{fraction de m.a. disponible (20 \%) (mg/kg p.c./j)}}{\text{Poids corporel (10 kg)}}$$

Exposition = 0,00048 mg/kg p.c./j

En se fondant sur une DSENO de 20 mg/kg p.c./j pour l'exposition orale, cutanée et par inhalation à court terme, la ME calculée est de 41 700. La ME calculée pour l'ingestion d'éclats de peinture par des nourrissons dépasse la ME cible (300) et est donc jugée acceptable. En tant que tel, le risque d'exposition post-application chez les particuliers qui entrent en contact avec des matériaux traités avec Polyphase 678 n'est pas préoccupant. Étant donné les valeurs peu élevées des estimations de l'exposition post-application et le nombre limité de ce type d'événement au cours d'une vie entière, le risque de cancer associé à l'exposition post-application en milieu résidentiel devrait être moins élevé que celui associé aux particuliers qui appliquent de la peinture.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

Aucune évaluation de l'exposition à des résidus dans les aliments n'est requise pour la présente demande.

4.0 Effets sur l'environnement

Une évaluation environnementale a été réalisée pour le carbendazime de qualité technique (carbendazime à 99 %) incorporée à la PC Polyphase 678 en tant qu'agent de préservation des matériaux dans les peintures et teintures en phase aqueuse, les adhésifs, les produits de calfeutrage et les agents d'étanchéité, les ciments à joints et les encres.

Le fongicide carbendazime de qualité technique est actuellement homologué (numéro d'homologation 27184) pour utilisation dans la PC fongicide en concentré liquide Eertavas (Eertavas Liquid Concentrate Fungicide; numéro d'homologation 23663, carbendazime à 4,7 %) afin de lutter contre la maladie hollandaise de l'orme affectant diverses espèces d'ormes.

Une étude de l'hydrolyse est normalement requise pour cette utilisation. Même si aucun rapport d'étude n'a été fourni, un résumé détaillé d'une étude de l'hydrolyse a été présenté en appui à la présente demande. Une monographie de réévaluation a également été réalisée à l'ARLA d'après un document de la série Reregistration Eligibility Decision publié par l'EPA. Ces deux documents précisent que le carbendazime est stable à l'hydrolyse à pH 7, ce qui est cohérent avec le résumé fourni. Il est aussi mentionné dans le résumé que l'hydrolyse du carbendazime survient en présence d'une hausse de la température et du pH. D'après les renseignements fournis dans le résumé et le document de la série Reregistration Eligibility Decision de l'EPA, aucun rapport d'étude sur l'hydrolyse ne sera exigé pour le moment.

La nouvelle utilisation proposée (agent de préservation des matériaux) ne devrait pas entraîner une exposition importante à la matière active carbendazime chez les organismes non ciblés présents dans l'environnement. Le risque pour les organismes non ciblés est considéré comme étant négligeable si le produit est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Des données d'essais provenant de plusieurs laboratoires ainsi que d'un essai sur le terrain réalisé avec divers matériaux ont été présentées. Ces études montrent l'efficacité de Polyphase 678 en tant qu'agent de préservation de produits en pots ou du film sec pour lutter contre divers champignons lorsqu'il est incorporé aux matériaux.

5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité

Les données présentées en appui aux doses d'utilisation acceptables sont présentées au tableau 5.1.1.

Tableau 5.1.1 Doses d'utilisation, telles qu'appuyées par les données

Utilisation	Dose (% en fonction du poids de Polyphase 678)
PEINTURES ET TEINTURES (protection du film sec). Pour les peintures et teintures en phase aqueuse (à base de latex) destinées à un usage intérieur	0,2 à 0,4 %
PEINTURES ET TEINTURES (protection du film sec). Pour les peintures et teintures en phase aqueuse (à base de latex) destinées à un usage extérieur	0,8 à 1,5 %
ADHÉSIFS (protection du film sec)	0,08 à 0,2 %
COULIS, PRODUITS DE CALFEUTRAGE et AGENTS D'ÉTANCHÉITÉ (protection de produits en pots ou du film sec). Pour les coulis à base d'eau, les produits de calfeutrage à base de silicone et les agents d'étanchéité à base d'eau et de latex	0,2 à 0,3 %
CIMENTS À JOINTS (protection de produits en pots ou du film sec)	0,02 à 0,5 %
ENCRES (protection de produits en pots ou du film sec)	0,03 à 0,3 %

5.2 Volet économique

Aucun renseignement fourni.

5.3 Durabilité

5.3.1 Recensement des solutions de remplacement

La disponibilité du carbendazime en tant qu'agent antimicrobien offrira une nouvelle solution de rechange pour la préservation de différents matériaux. Il existe actuellement 54 matières actives ou combinaisons de matières actives homologuées pour la préservation des matériaux, dont quelques-unes sont présentées au tableau 5.3.1.

Tableau 5.3.1 Liste non exhaustive d'agents de préservation des matériaux et de leurs utilisations respectives

Matière active	N° d'hom.	Nom de la PC	Utilisations
Métaborate de baryum (sous forme de $BaB_2O_4.H_2O$)	12033	BUSAN 11-M1	Peintures, autres revêtements et plastiques
Captane (N-(trichlorométhylsulfanyl) cyclohex-4-ène-1,2-dicarboximide)	13877	Vancide 89	Vinyle, peinture, vernis-laque, colle de farine pour papiers peints, caoutchouc et polyéthylène
Chlorthalonil	18965	Tuffcide N-40-D Paint Microbiocide	Enduits à base de latex et de solvant
Glutaraldéhyde	23784	UCARCIDE 250 Preservative	Produits et systèmes en phase aqueuse ou contenant de l'eau, y compris les produits antiparasitaires à usage industriel, institutionnel ou domestique et les procédés et produits en pots
[[[1-méthyl-2-(5-méthyloxazolidin-3-yl)éthoxy]méthoxy]méthoxy] méthanol	25554	NUOSEPT 145 PRESERVATIVE	Peintures, encres, adhésifs et mastic de calfeutrage
O-phénylphénol (présent sous forme d'orthophénylphénate de sodium)	27633	PREVENTOL ON EXTRA	Adhésifs, peintures, cuirs, liquides de travail des métaux, pâtes et papiers, solutions d'agents extincteurs, émulsions de cire à parquet, adjuvants du béton, glaçures et lait de kaolin, polis

6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires

La PC Polyphase 678 contient des dibenzodioxines polychlorées (dioxines) et des dibenzofuranes polychlorés (furanes), soit des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, qui sont présents dans l'agent de préservation à une concentration maximale combinée de 6 parties par un million de milliards.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise sur le carbendazime permet de définir adéquatement la majorité des effets toxiques potentiellement associés à l'exposition à ce produit. Les études de toxicité subchronique et chronique effectuées sur des animaux de laboratoire ont permis de déterminer que les principaux organes cibles étaient le foie, les reins et les testicules. Aucun signe de cancérogénicité chez le rat n'a été observé par suite de l'administration à long terme de carbendazime, mais des tumeurs du foie et des ovaires ont été observées chez la souris. En outre, les études de reprotoxicité n'ont mis en évidence aucun signe d'une sensibilité accrue chez les petits; des signes de sensibilité fœtale accrue ont toutefois été observés après une exposition *in utero* au carbendazime. Des malformations au niveau de la tête, de la colonne vertébrale, des côtes et du sternum, de même qu'une augmentation des cas de perte d'embryons et de fœtus ont été constatés à des doses n'ayant provoqué aucune toxicité chez les mères, sinon une toxicité minime. Chez les poules, des signes évidents de neurotoxicité ont été observés à des doses élevées.

Les préposés à la manipulation de produits chimiques qui mélangent et chargent Polyphase 678 et les travailleurs qui manipulent des produits destinés aux consommateurs contenant Polyphase 678 ne devraient pas être exposés à des concentrations de Polyphase 678 susceptibles de présenter un risque inacceptable si Polyphase 678 est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette protège adéquatement les travailleurs.

L'exposition en milieu résidentiel des particuliers qui manipulent des articles traités ou qui circulent dans des zones traitées ne devrait pas entraîner un risque inacceptable si Polyphase 678 est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

7.2 Risques pour l'environnement

Polyphase 678 (carbendazime : 15 %; iodocarbe : 5 %) étant destiné à être utilisé comme agent de préservation des matériaux dans les peintures et les teintures en phase aqueuse, les adhésifs, les produits de calfeutrage et les agents d'étanchéité, les ciments à joints et les encres, le risque pour les organismes non ciblés est considéré comme étant négligeable lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

7.3 Valeur

Des données adéquates ont été présentées à l'appui de l'efficacité de Polyphase 678 comme agent de préservation des matériaux. La disponibilité de Polyphase 678 permettra de doter l'industrie d'une nouvelle solution de rechange parmi les nombreux produits actuellement offerts sur le marché.

7.4 Utilisations rejetées

Certaines utilisations proposées au départ dans le cadre de la présente demande ne sont pas appuyées, puisqu'aucune preuve adéquate de leur efficacité et de leur valeur n'a été fournie. Les utilisations rejetées sont précisées au tableau 4 de l'annexe I.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la LPA et de ses règlements, propose l'homologation complète de Carbendazime de qualité technique et de Polyphase 678, qui contiennent les matières actives de qualité technique carbendazime et *N*-butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe), à des fins de vente et d'utilisation comme agents de préservation des matériaux.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'homologation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Liste des abréviations

%	pour cent, pourcentage
<	plus petit que, inférieur à
=	égal à
>	plus grand que, supérieur à
≥	plus grand ou égal à
↑	augmentation, hausse
↓	diminution, baisse
µg	microgramme
^{14}C	carbone-14
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CA	consommation alimentaire
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm^3	centimètre cube
C_{max}	concentration maximale
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DL_{50}	dose létale à 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
ERU	excès de risque unitaire
F	femelle
g	gramme
GPT	glutamate pyruvate transaminase
h	heure
Hb	hémoglobine
j	jour
JG	jour de gestation
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
L	litre
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
M	mâle
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
°C	degré Celsius
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
PhoA	phosphatase alcaline
PNF	procédure normalisée de fonctionnement
ppm	partie par million
sem.	semaine

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité aiguë de la préparation commerciale Polyphase 678

Études de toxicité aiguë – Polyphase 678				
Type d'étude	**Espèce**	**Résultats**	**Commentaire**	**Référence**
Orale	Rat	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	N° de l'ARLA : 1077205
Cutanée	Rat	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	N° de l'ARLA : 1077206
Inhalation	Rat	CL_{50} > 2,04 mg/L	Faible toxicité	N° de l'ARLA : 1077207
Irritation cutanée	Lapin	CMM[a] = 2,67/110 IMI[b] = 11,3/110 (à 1 h)	Très peu irritant	N° de l'ARLA : 1077208
Irritation oculaire	Lapin	CMM = 1,0/8 IMI = 2,0/8 (à 1 et à 24 h)	Légèrement irritant	N° de l'ARLA : 1077209
Sensibilisation cutanée	Cobaye	Fréquence des réactions cutanées (cotes de 0,5 ou plus) : 95 % par rapport à 100 % chez les témoins 24 h après le test de provocation; 65 % par rapport à 70 % chez les témoins, 24 h après un autre test de provocation.	Non sensibilisant	N° de l'ARLA : 1077210

[a] CMM = cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 h.

[b] IMI = indice maximum d'irritation

Tableau 2 Profil toxicologique de Carbendazime de qualité technique

REMARQUE : Les effets indiqués ci-dessous ont été observés ou sont présumés survenir chez les deux sexes, sauf indication contraire. Le poids des organes reflète les changements au niveau des poids absolu et relatif, à moins d'indication contraire.

Études de toxicité aiguë			
Type d'étude	**Espèce**	**Résultats**	**Commentaire**
Orale	Souris	DL_{50} > 10 000 à 15 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Orale	Rat	DL_{50} > 6 400 à 15 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Orale	Cobaye	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Orale	Lapin	DL_{50} > 8 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Orale	Chien	DL_{50} > 5 000 à 8 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Cutanée	Rat	DL_{50} > 2 000 à 20 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Cutanée	Lapin	DL_{50} > 10 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité
Inhalation	Rat	CL_{50} > 5 à 5,8 mg/L	Faible toxicité
Irritation oculaire	Lapin	Non irritant à légèrement irritant	
Irritation cutanée	Cobaye	Non irritant à légèrement irritant	
Irritation cutanée	Lapin	Non irritant	
Sensibilisation cutanée	Cobaye	Non sensibilisant	

Études de métabolisme et de toxicocinétique		
Étude/espèce	**Doses**	**Résultats/effets**
Métabolisme - Rat	8 mg/kg [^{14}C]-carbendazime par gavage, pendant 10 j	**Excrétion :** environ 60 % de la radioactivité totale a été excrétée dans l'urine et environ 35 % dans les matières fécales. **Métabolisme :** trois métabolites polaires ont été détectés dans l'urine et identifiés comme étant des conjugués de 2-(méthoxycarboxamidyl)-5-hydroxybenzimidazole. Deux métabolites ont été détectés dans les matières fécales, soit du 2-(méthoxycarboxamidyl)-5-hydroxybenzimidazole et une forme conjuguée. Le principal métabolite, 2-(méthoxycarboxamidyl)-5-hydroxybenzimidazole, s'est par la suite conjugué dans le foie, du moins en partie, puis a été excrété dans l'urine et les matières fécales sous la forme conjuguée (et dans ce dernier cas, en partie sous la forme non conjuguée). Deux des mêmes conjugués détectés dans le foie ont été détectés dans l'urine. **Distribution :** résidus dans le foie : environ 0,7 ppm d'équivalents de carbendazime.
Métabolisme – Rat	2 mg/kg p.c./j de [^{14}C]-carbendazime, par gavage, pendant 10 j	**Excrétion :** rapidement éliminé du sang; 59 % excrété dans l'urine et 36 % dans les matières fécales. Élimination de type biphasée caractérisée par une phase d'élimination rapide au cours des 3 premiers j, suivie d'un ralentissement pendant la phase terminale. **Distribution :** 0,3 % des résidus détectés dans le foie 7 j après la dernière dose et 0,08 % 14 j après la dernière dose. Les concentrations sanguines et dans d'autres organes (rein, graisse, muscle et gonades) ne dépassaient pas 0,03 % après 7 j.
Métabolisme – Rat	20 mg/kg p.c. de [^{14}C]-carbendazime, par gavage et par injection intrapéritonéale	**Excrétion :** radioactivité éliminée dans l'urine (48 % de la dose orale et 44 % de la dose intrapéritonéale) et les matières fécales (28 % de la dose orale et 16 % de la dose intrapéritonéale) principalement au cours des 24 premières heures. **Métabolisme :** le principal produit issu du métabolisme, le (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate, a été éliminé sous la forme d'un conjugué de l'acide sulfurique.

Études de métabolisme et de toxicocinétique		
Étude/espèce	**Doses**	**Résultats/effets**
Métabolisme – Rat et souris	3 ou 300 mg/kg p.c. de [^{14}C]-carbendazime	**Absorption** : Rats : C_{max} = 1,03 mg/ml dans le sang dans un délai de 15 à 40 min à 3 mg/kg p.c.; C_{max} = 16 mg/ml dans le sang dans un délai de 0,4 à 4 h à 300 mg/kg p.c. Souris : C_{max} similaire à celle des rats à 3 mg/kg p.c., mais à 300 mg/kg p.c., la C_{max} était supérieure (36 à 53 mg/ml). **Excrétion :** chez les rats, l'excrétion a eu lieu presque exclusivement dans l'urine, indépendamment du sexe et de la dose, alors que seulement 1 % a été excrété dans les matières fécales. L'excrétion dans les matières fécales était plus importante chez la souris, représentant 10 à 27 %. Un traitement préalable avec du carbendazime non radiomarqué n'a eu aucun effet sur les profils d'excrétion. L'excrétion de la radioactivité était quasi complète 24 h après l'administration du traitement; elle a été plus rapide chez le rat que chez la souris, chez laquelle des concentrations supérieures dans le foie ont été observées. **Distribution :** les organes excréteurs (foie et rein) contenaient les plus fortes concentrations tissulaires; dans les gonades, les concentrations étaient pratiquement égales, sinon inférieures, aux concentrations sanguines. Les profils de distribution ont été confirmés chez le rat et la souris au moyen d'une autoradiographie de tout le corps après l'administration d'une dose de 3 mg/kg p.c. [2-^{14}C]-carbendazime, par intraveineuse ou par voie orale.
Métabolisme – Rat	12 mg/kg p.c./j de [^{14}C]-carbendazime (dans de l'éthylèneglycol/éthanol) administrés sous forme de dose unique par gavage ou par intraveineuse	**Absorption :** l'excrétion du [^{14}C]-carbendazime et de deux de ses métaboliques dans l'urine ont indiqué un taux d'absorption de 85 %. **Métabolisme :** 12 h après le traitement, le radiomarqueur a été détecté dans l'urine sous les formes suivantes : 94 % de (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate, 3 % de 2-aminobenzimidazole et 3 % de carbendazime. **Distribution :** les concentrations de radioactivité les plus élevées ont été détectées dans les reins, et les plus faibles, dans le sang. **Excrétion :** l'élimination a évolué en fonction de la cinétique d'un modèle à deux compartiments. À 12 h, seules de petites quantités de radioactivité étaient présentes dans le sang, le foie et les reins.
Autoradiographie de tout le corps – Souris	[^{14}C]-carbendazime (dose orale unique dans de l'huile de maïs). Animaux sacrifiés 10 minutes après l'administration de la dose	**Distribution :** 10 minutes après l'administration de la dose, la majeure partie de la radioactivité a été détectée dans le foie, et des quantités relativement élevées ont aussi été observées dans les reins. Chez les souris C57BL uniquement, on a noté une accumulation dans la rétine. L'accumulation la plus faible a été trouvée dans les testicules, confinée dans les espaces interstitiels.

Études de métabolisme et de toxicocinétique		
Étude/espèce	**Doses**	**Résultats/effets**
Métabolisme - Rat	50 mg/kg p.c. [^{14}C(U)-phényl]-carbendazime 50 mg/kg p.c. [^{14}C(U)-phényl]-carbendazime 14 j après le prétraitement avec 50 mg/kg p.c. de carbendazime non radiomarqué 1 000 mg/kg p.c [^{14}C(U)-phényl]-carbendazime, par gavage	**Excrétion :** > 98 % de la radioactivité récupérée avait été excrétée dans l'urine et les matières fécales au moment où les rats ont été sacrifiés, à 72 h. L'excrétion dans l'urine représentait 62 à 66 % (M) ou 54 à 62 % (F) à la dose faible, avec ou sans prétraitement, ou 41 % à la dose élevée (le reste ayant été éliminé dans les matières fécales). Aucune différence évidente n'a été observée entre les mâles et les femelles sur le plan de l'étendue de l'absorption ou de l'ampleur ou du taux d'élimination du [^{14}C]-carbendazime dans aucun des groupes. La radioactivité demeurée dans les tissus représentait < 1 % de la dose administrée. **Métabolisme :** les principales réactions métaboliques correspondaient à une oxydation et à une conjugaison sur le noyau phényl qui ont donné lieu à la formation de conjugués sulfate et glucuronide de 5-hydroxycarbendazime et de 5,6-dihydroxycarbendazime. L'oxydation ultérieure du cycle phénylique et en position N a également eu lieu, en particulier chez les rates. Le métabolite principal était du hydrogénosulfate de (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate (21 à 43 %, sauf chez les femelles exposées à la dose élevée ou ayant reçu un prétraitement, où il représentait 5,5 à 10 %); dans tous les groupes de femelles, le 5,6-HOBC-N-oxyde constituait le principal métabolite (10 à 19 %), alors que le 5,6-DHBC-S et le 5,6-DHBC-G représentaient des métabolites d'importance mineure.
Métabolisme – Rat et souris	3 ou 300 mg/kg p.c. de carbendazime radiomarqué, une dose unique par gavage Carbendazime non radiomarqué pendant 28 j, puis 3 ou 300 mg/kg p.c. de carbendazime radiomarqué	**Métabolisme :** l'urine a été recueillie au cours des 6 premières heures. Presque tous les métabolites étaient présents sous la forme de conjugués glucuronide et sulfate. Une caractérisation par chromatographie sur couche mince après clivage de ces conjugués avec de la β-glucuronidase/arylsulfatase a permis d'identifier provisoirement le principal composé, le (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate (39 à 90 %) ainsi que le carbendazime (2 à 6 %), le 2-aminobenzimidazole (< 2 à 4 %) et le 2-aminobenzimidazole hydroxylé (0 à 5 %). Après avoir été soumise à un traitement enzymatique, l'urine de souris présentait une quantité supérieure de composés demeurés polaires comparativement à l'urine de rats. **Distribution :** la concentration résiduelle dans le foie était généralement faible chez les rats (12 à 18 %, dose unique; 2 à 4 %, doses répétées) que chez les souris (26 à 29 %, dose unique; < 2 à 28 %, doses répétées), ce qui indique une saturation de la capacité de détoxication du foie chez la souris à dose élevée. Le foie des animaux, dans les deux expériences, contenait les métabolites 2-amino-5-hydroxybenzimidazole et 2-amino-4-hydroxybenzimidazole.

Études de métabolisme et de toxicocinétique		
Étude/espèce	**Doses**	**Résultats/effets**
Induction d'enzymes hépatiques – Rat	0, 10, 30, 100, 300, 1 000 et 3 000 ppm, par le régime alimentaire, 28 j	**≥ 300 ppm :** ↑ poids absolu du foie (F) **≥ 1 000 ppm :** ↑ poids absolu du foie (M) et de l'activité de l'époxyde hydrolase. **3 000 ppm :** augmentation de l'activité de la glutathion-S-transférase (niveau d'activité légèrement supérieur chez les femelles; aucune différence entre les rats et les souris).
Induction d'enzymes hépatiques – Souris	0, 100 et 1 000 mg/kg p.c./j, dans de l'huile de maïs, par gavage, 5 j	↑ activité de la styrène-7,8-hydrolase et de la glutathion-S-transférase; ↓ activité de la 7-éthoxycoumarine-O-déséthylase; la concentration totale en cytochrome P-450 microsomal hépatique n'a pas augmenté. Le carbendazime n'a pas entraîné d'augmentation de l'activité microsomale globale, bien que l'on ait constaté une augmentation de l'activité de certaines enzymes microsomales hépatiques (aucune différence substantielle sur le plan de l'activité enzymatique n'a été observée entre le rat et la souris).
Induction d'enzymes hépatiques – Rat et souris	Rat : 0, 300, 600, 2 000 et 10 000 ppm, par le régime alimentaire, pendant 29, 43 ou 60 j Souris : 0, 150, 300, 1 000 et 5 000 ppm, par le régime alimentaire, pendant 29, 46 ou 60 j	**(1) <u>Souris</u> :** **≥ 1 000 ppm :** ↑ poids relatif du foie, ↑ modérée à marquée de l'activité des enzymes métabolisant les médicaments de phase I, y compris le cytochrome P-450 et l'aminopyrine N-déméthylase; ↓ activité de la cytochrome-c-réductase; ↑ légère de l'activité de la glucuronyltransférase et de la glutathion-S-transférase, de même que de la concentration en glutathion. **5 000 ppm :** ↑ concentration des protéines dans les homogénats totaux et dans la fraction post-mitochondriale préparée à partir du foie. **(2) <u>Rats</u> :** **≥ 2 000 ppm :** ↑ poids relatif du foie; induction légère à modérée de plusieurs enzymes métabolisant les médicaments de phase I (7-éthoxycoumarine-O-déséthylase, biphényl-4-hydroxylase, aniline-hydroxylase, 4-méthoxybiphénol-N-déméthylase et cytochrome-c-réductase), ↑ modérée à marquée des enzymes métabolisant les médicaments de phase II, glucuronyl-transférase I et II, de même que de la concentration en glutathion. **10 000 ppm :** ↓ croissance et ↓ consommation alimentaire (CA) Aucune différence mesurable entre les rats et les souris n'a été observée sur le plan du métabolisme du carbendazime, malgré une saturation du mécanisme de détoxication plus évidente chez les souris traitées à des doses élevées. La détoxication et l'élimination du carbendazime et de ses métabolites est plus rapide chez le rat que chez la souris, comme l'indique une augmentation de la concentration de glutathion dans le foie du rat et une augmentation de l'activité enzymatique de phase II.

Études de métabolisme et de toxicocinétique		
Étude/espèce	**Doses**	**Résultats/effets**
Effets sur les enzymes de la chaîne respiratoire – Rat	0,1 à 1,0 nanomole de carbendazime, de (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate ou de 2-aminobenzimidazole	Ni le carbendazime ni le (5-hydroxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate n'a eu d'effet sur la fonction respiratoire des mitochondries; le 2-aminobenzimidazole a inhibé la chaîne respiratoire mitochondriale de façon plus marquée dans la région de la flavoprotéine NADH que dans celle de la flavoprotéine cytochrome b; à des doses élevées, le 2-aminobenzimidazole a également exercé un effet dissociatif sur la phosphorylation oxydante dans les mitochondries hépatiques de rats. Les effets du carbendazime et de ses métabolites sur la chaîne respiratoire des mitochondries jouent un rôle d'importance mineure dans l'action toxique de ce composé.

Études de toxicité subchronique par voie orale			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par gavage, 2 sem. – Rat	0, 10, 20, 30 et 40 mg/kg p.c./j dans 1 % de méthylcellulose	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 10 mg/kg p.c./j.	**≥ 20 mg/kg p.c./j :** ↓ poids relatif des testicules (non liée à la dose); pas de diminution du poids relatif des testicules par rapport à celui du cœur ou du cerveau (baisse du poids relatif des testicules sans aucune corrélation histopatologique) – *effets non nocifs.* **40 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie.
Par gavage, 2 sem. – Rat	5 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile d'arachide	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Signes cliniques : faiblesse, alopécie (chute des poils) et polyurie. Changements pathologiques : petite taille et tendreté des testicules et inhibition de la spermatogenèse (aucun signe de rétablissement 10 j après le traitement).
Par gavage, 2 sem. – Rat	5 000 mg/kg p.c./j	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	**5 000 mg/kg p.c./j :** effets sur la spermatogenèse.

Études de toxicité subchronique par voie orale			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par gavage, 2 sem. – Rat	0, 200 et 3 400 mg/kg p.c./j dans de l'huile d'arachide	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à 200 mg/kg p.c./j, soit à la dose minimale d'essai	**200 mg/kg p.c./j :** aucune mortalité; poids des testicules faible pour le rapport au poids corporel chez 1 rat sur 3; 1 rat sur 3 sacrifiés immédiatement présentait des testicules de petite taille, décolorés et tendres; 2 rats sur 3 ont présenté une dégénérescence de l'épithélium germinal (moins de 10 % des tubules); 2 rats sur 3 sacrifiés immédiatement présentaient un volume spermatique réduit. **3 400 mg/kg p.c./j :** 2 rats sur 6 décédés; diarrhée légère s'accompagnant d'une perte de poids la première semaine, suivie d'une lente reprise de poids au cours de la seconde semaine; testicules de petite taille, décolorés et tendres; dégénérescence de l'épithélium germinal (70 % des tubules) et absence de sperme dans l'épididyme de tous les rats (3/3). Autres changements liés au composé (non évalués à la dose de 200 mg/kg p.c.) : œdèmes et nécroses focales au niveau du duodénum; réduction des éléments figurés du sang dans la moelle osseuse, diminution des grandes vacuoles de forme globulaire de la zone centrolobulaire du foie.
Par le régime alimentaire, 28 j – Rat	0, 2 000, 4 000 et 8 000 ppm (0, 100, 200 et 400 mg/kg p.c./j)	Non déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses	**≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie. **≥ 200 mg/kg p.c./j :** ↓ CA et de la croissance, dégénérescence du tissu testiculaire et effets sur la spermatogenèse et l'oogenèse. **400 mg/kg p.c./j :** ↑ Hb, globules rouges et globules blancs.
Par le régime alimentaire, 30 j – Rat	0, 80, 400, 2 000, 10 000 ou 50 000 ppm (0, 4, 20, 100, 500 ou 2 500 mg/kg p.c./j)	Non déterminée, puisqu'il s'agissait d'une étude de détermination des doses	**≥ 500 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ prise de p.c., azoospermie. **2 500 mg/kg p.c./j :** ↓ CA, ↑ mortalité (16 rats sur 20), ↓ leucocytes; émaciation pathologique et sidérose hépatique et rénale.
Par le régime alimentaire, 4 sem. – Rat	0, 150, 300, 2 000 ppm (0, 7,5, 15 et 100 mg/kg p.c./j)	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire	**100 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (F) et ↓ poids de la rate (F) non néfastes. Peu de données histopathologiques concernant les organes et aucune sur les reins.

Études de toxicité subchronique par voie orale			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par le régime alimentaire, 90 j – Rat	0, 50, 150, 450 et 1 350 ppm (0, 4/4, 12/13, 35/39, 106/116 mg/kg p.c./j; M/F)	106/116 (M/F) **Remarque :** doses administrées par le régime alimentaire insuffisantes pour provoquer des effets sur les testicules – normalement observés à une dose ≥ 200 mg/kg p.c.	**35/39 mg/kg p.c./j :** légère ↑ poids du foie (F) non nocive. **106/116 mg/kg p.c./j :** ↑ poids de la rate et de la glande thyroïde (F), ↑ poids des reins (M), ↑ poids du foie, légère ↓ CA au cours de la phase de rétablissement (F), ↓ protéines totales sériques (F). Aucune différence liée au traitement au niveau du poids relatif ou absolu du foie chez le rat après une période de rétablissement de six sem.
Par le régime alimentaire, 93 j – Rat	0, 80, 400, 2 000 et 10 000 ppm (0, 6,5/6,9, 32/36 163/174 et 780/847 mg/kg p.c./j; M/F)	163/174 (M/F)	**≥ 6,5/6,9 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (F) non nocive. **≥ 163/174 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (M) non nocive. **780/847 mg/kg p.c./j :** mortalité, ↓ légère de la croissance, ↑ légère de l'acide urique dans le sang. *(Examen histologique des testicules sans indication d'effets)*
Par gavage, 90 j – Rat	0, 16, 32 et 64 mg/kg p.c./j dans 4 % de gomme arabique	< 16 Des effets ont été observés à toutes les doses	**≥ 16 mg/kg p.c./j :** effets sur les reins (dilatation tubulaire et dégénérescence hydropique), ↓ p.c., ↑ GPT (M). **≥ 32 mg/kg p.c./j :** ↓ numération des érythrocytes (M) (tendance; non liée à la dose), ↓ azote uréique sanguin (M), ↑ bilirubine sérique, ↑ GPT, reins (fibrose et congestion). **64 mg/kg p.c./j :** ↑ PhoA (M), effets sur les reins (hyalinisation et congestion vasculaire étendue). Dans le foie, des changements liés à la dose ont été observés, allant de l'infiltration éparse par des cellules inflammatoires à des modifications inflammatoires et dégénératives.
Par le régime alimentaire, 28 j – Chien	0, 500 et 2 500 ppm (0, 21/19 et 96/99 mg/kg p.c./j chez des M/F)	< 21/19 (M/F) Des effets ont été observés à toutes les doses	**≥ 21/19 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (F) et hépatopathie (léger gonflement des cellules hépatiques chez les femelles). **96/99 mg/kg p.c./j :** ↑ GPT (M), ↑ PhoA (M), hépatopathie (lésions focales disséminées – M; augmentation marquée du volume des hépatocytes – F). Les testicules n'ont pas été pesés.
Par le régime alimentaire, 90 j – Chien	0, 100, 300 et 1 000→2 000 ppm (après 6 sem.) (0, 3,3/3,4, 9,7/10,2, 48,9/52,6 mg/kg p.c./j; M/F)	9,7/10,2 (M/F)	**≥ 9,7/10,2 mg/kg p.c./j :** ↓ légère et non nocive de l'albumine (M). **48,9/52,6 mg/kg p.c./j :** ↓ légère du temps de coagulation du sang, ↑ légère du poids relatif du foie et de la thyroïde, ↓ poids relatif du cœur (non nocives, car dans ces organes ou dans d'autres organes, aucun changement microscopique associé avec le traitement n'a été observé).

Études de toxicité subchronique par voie orale			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par le régime alimentaire, 90 j – Chien	0, 500, 1 500 et 4 500 ppm (0, 15, 45 et 135 mg/kg p.c./j)	45	**45 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (F), légère ↑ poids relatif de la glande surrénale (M). **135 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↑ poids du foie, ↓ poids du cœur (F).
Par le régime alimentaire, 90 j – Chien	0, 500, 1 500 et 4 500 ppm (0, 16,1/17,8, 50,1/56,2, 153,8/177,4 mg/kg p.c./j; M/F)	50,1/56,5 (M/F)	**16,1 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des testicules (aucun changement histopathologique). **50,1/56,2 mg/kg p.c./j :** ↑ poids relatif du foie (F; sans lésion histopathologique), ↑ poids relatif de la glande surrénale (M), dégénérescence des tubes séminifères (1 chien sur 3; non observée à la dose supérieure suivante). **153,8/177,4 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c., ↑ poids relatif du foie, ↑ poids relatif de la glande surrénale (M), signes histopatologiques dans le foie d'une femelle (infiltrats périveineux, zones de prolifération anarchique, régénération hépatocytaire et hyperémie locales).
Par gavage, 90 j – Chien	0, 20, 40 et 80 mg/kg p.c./j	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Effets observés : ↓ Hb, ↓ leucocytes, numération des érythrocytes variable, ↑ GPT, ↑ sérum glutamo-oxalacétique transaminase, ↑ urée, ↑ bilirubine, ↑ poids du foie et de la rate (M), de la glande surrénale, des testicules et des ovaires, ↓ poids de la rate (F), lésions dégénératives du foie et des reins liées à la dose, réactions inflammatoires du foie. Effets non précisés à certaines doses.
Par gavage, 90 j – Chien	0, 80, 160 et 800 mg/kg p.c./j	< 80 Des effets ont été observés à toutes les doses	**≥ 80 mg/kg p.c./j :** ↓ numération des globules rouges liée à la dose; lésions microscopiques, notamment une érosion de la muqueuse de l'estomac, une dégénérescence focale, dilatation sinusoïdale et congestion du foie, congestion en plaques au niveau de la rate, dégénérescence des glomérules et tubules dans les reins, dégénérescence s'accompagnant et fibrose affectant les testicules et les ovaires. **800 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c.
Par le régime alimentaire, 1 an – Chien	0, 100, 200 et 500 ppm (0, 2,9/3,2, 6,4/7,2, 16,5/17,1 mg/kg p.c./j; M/F)	6,4/7,2 (M/F)	**16,5/17,1 mg/kg p.c./j :** ↑ cholestérol sérique, ↑ nombre de plaquettes, ↓ calcium sérique (M), ↑ globuline sérique (F), ↑ poids du foie.

Études de la toxicité subchronique par voie cutanée et par inhalation			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par voie cutanée, 5 j – Lapin	800 mg/kg p.c. (dans 40 % d'huile de sésame), durée d'exposition : 5 h/j	Non déterminée	Pas de signes manifestes de toxicité; aucun signe de pathologie visible à l'œil nu. La peau du cou de tous les lapins était légèrement rougeâtre à compter du troisième traitement, possiblement en raison de l'utilisation de colliers en plastique.
Par voie cutanée, 10 j – Lapin	0 et 2 000 mg/kg p.c. (dans 50 % de pâte aqueuse); durée d'exposition : 6 h/j	≥ 2 000 (systémique)	Aucune toxicité systémique; aucun signe clinique ou pathologique lié au traitement. Irritation cutanée (foyers de nécrose épidermique et sous-épidermique avec infiltration par des cellules polymorphonucléaires) observée chez 5 lapins sur 6.
Par voie cutanée, 21 j - Lapin	0, 10, 50 et 250 mg/kg p.c./j (suspension aqueuse); durée d'exposition : 6 h/j, 5 j/sem.	≥ 250 (systémique)	Aucune toxicité systémique. Effets cutanés : érythème, assèchement de la peau sur les sites de scarification et épaississement de la peau; effets cutanés bénins observés à la dose minimale d'essai.
Par voie cutanée, 28 j - Rat	0, 20, 120, 480 et 720 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs; durée d'exposition : 6 h/j, 5 j/sem.	20/120 (M/F) Limite inférieure de la dose repère (à un niveau de 10 %) = 68 (dégénérescence des tubes séminifères)	**≥ 120 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie (F), dégénérescence légère à grave des tubes séminifères, hypospermie légère à grave dans la lumière des tubules épididymaires. **≥ 480 mg/kg p.c./j :** granulomes spermatiques, ↓ concentration spermatique épididymaire, ↑ % de spermatozoïdes anormaux, ↓ % motilité spermatique, ↓ % motilité spermatique progressive; ↓ légère des globules rouges, Hb et hématocrite (F), ↑ force de préhension des pattes arrières et avant (F). **720 mg/kg p.c./j :** ↑ poids relatif du foie (M), ↓ numération des têtes de spermatides résistantes à l'homogénéisation, ↓ production spermatique quotidienne/testicules, ↓ efficacité de la production spermatique quotidienne; ↑ force de préhension des pattes avant (M). Dégénérescence des tubes séminifères, hypospermie dans la lumière des tubules épididymaires et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux ayant persisté à 720 mg/kg p.c./j après une période de rétablissement de 10 sem.
Par inhalation, 5 j – Rat	0, 0,058 et 0,178 mg/L, administration intranasale uniquement; durée d'exposition : 4 h/j (0, 10,1 et 31,0 mg/kg p.c./j)	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Aucun effet nocif observé jusqu'à la dose de 31 mg/kg p.c./j.

Études de la toxicité subchronique par voie cutanée et par inhalation			
Par inhalation, 90 j – Rat **Bénomyl**	0, 0,01, 0,05 et 0,2 mg/L, administration intranasale uniquement; durée d'exposition : 6 h/j, 5 j/sem. (0, 2,6, 13 et 52 mg/kg p.c./j)	2,6	**≥ 13 mg/kg p.c./j :** dégénérescence des fonctions olfactives dans la cavité nasale (M). **52 mg/kg p.c./j :** dégénérescence des fonctions olfactives dans la cavité nasale (F).

Études de toxicité chronique et d'oncogénicité			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par le régime alimentaire, 80 sem. — Souris	0, 150, 300 et 5 000* ppm (0, 22,5, 43 et 714 mg/kg p.c./j) *1 000 (4 sem.) → 2 000 (4 sem.) → 5 000 ppm	< 22,5	**≥ 22,5 mg/kg p.c./j :** ↑ cas d'hyperplasie nodulaire focale. **714 mg/kg p.c./j :** ↑ poids relatif du foie, ↑ cas de foyers de cellules claires, de foyers de cellules mixtes et d'hépatoblastomes dans le foie (M), ↑ cas de foyers de cellules claires et de nodules néoplasiques hépatiques (F). Observation unique d'une tumeur à basophiles (hépatoblastome) métastasée dans les poumons de deux souris. Une augmentation des cas combinés d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a été observée parallèlement à l'augmentation de la dose chez les deux sexes. **Signes de cancérogénicité**
Par le régime alimentaire, 2 ans – Souris	0, 500, 1 500 et 7 500* ppm (0, 81/125, 257/380, 1 560/1 886 mg/kg p.c./j; M/F) *dose de 7 500 ppm réduite à 3 750 ppm après 15 mois (M seulement)	81/125 (M/F)	**≥ 81/125 mg/kg p.c./j :** hyperplasie du canal cholédoque (F); hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (M); ↓ poids absolu du thymus et des reins (M); ↓ légère du p.c. (M) *(effets jugés minimes et non nocifs).* **≥ 257/380 mg/kg p.c./j :** stase spermatique dans les testicules, déplétion des lymphoïdes du thymus, ↑ poids du foie, nécrose hépatocellulaire centrolobulaire (F), nécrose hépatocellulaire unicellulaire (M), gonflement hépatocellulaire dans la région centrolobulaire (M). **1 560/1 886 mg/kg p.c./j :** ↓ du délai entre l'exposition et la mort (M), hypertrophie hépatocellulaire de la région centrolobulaire (F), foyers éosinophiles d'altérations cellulaires (F), macrophages contenant un pigment jaune-brun (F). Augmentation du nombre d'adénomes hépatocellulaires (F, à toutes les doses) et de carcinomes hépatocellulaires (M/F à ≥ 1 500 ppm). **Signes de cancérogénicité**

Études de toxicité chronique et d'oncogénicité			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Par le régime alimentaire, 22 mois – Souris	0, 50, 150, 300 et 1 000 à 5 000* ppm (0, 5,8/7,1; 17,1/21,2; 34,4/41,9 et 522/648 mg/kg p.c./j; M/F) * 1 000 (4 sem.) → 2 000 (4 sem.) → 5 000 ppm	34,4/41,9 (M/F)	**≥ 34,4/41,9 mg/kg p.c./j :** ↑ non statistiquement significative de la fréquence des tumeurs à cellules de la granulosa et des lutéomes de l'ovaire. **522/648 mg/kg p.c./j :** ↑ poids relatif du foie, hypertrophie marquée des cellules hépatiques dans les régions centrolobulaire et intermédiaire, ainsi que d'autres effets sur le foie (nécrose, cellules mitotiques, pigmentation des cellules de Kupffer et foyers de cellules claires). **Signes de cancérogénicité**
Par le régime alimentaire, 2 ans – Rat	0, 150, 300, 10 000* ppm (0, 8,9/9,6, 17,8/18,7 et 600/640 mg/kg p.c./j; M/F) * 2 000 (1 sem.) → 5 000 (1 sem.) → 10 000 ppm	17,8/18,7 (M/F)	**600/640 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. (F), ↓ Hb (F), ↓ hématocrite (F), ↓ fraction volumique des érythrocytes (F), ↑ Hb et ↓ fraction volumique des érythrocytes (M), ↑ poids relatif du foie (F), ↓ sérum glutamo-oxalacétique transaminase (M), ↑ PhoA (F), ↑ GPT (F), ↓ protéines totales sériques (F) et ↑ azote uréique sanguin (M). **Aucun signe de cancérogénicité**
Par le régime alimentaire, 2 ans – Chien Formulation en poudre mouillable à 72,2 et 53 %; concentrations ajustées pour la matière active	0, 100, 500 et 1 500 à 2 500* ppm (0, 2,5, 12,5 et 37,5 à 62,5 mg/kg p.c./j) * 500 (2 j) → 1 000 (3 j) → 1 500 (2 j) → 2 500 ppm	2,5	**≥ 12,5 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., anorexie et mortalité, ↑ cholestérol, ↑ azote uréique sanguin, ↑ GPT, ↑ protéines totales, ↑ PhoA, ↑ albumine et ratio albumine/globuline, hépatite et cirrhose. **Aucun signe de cancérogénicité**
Par le régime alimentaire, 2 ans – Chien	0, 150, 300 et 2 000 à 5 000* ppm (0, 4,3/4,4, 9,3/8,9, 80,8/84,2 → 150,4/135,8 mg/kg p.c./j; M/F) * 2 000 (33 sem.) → 5 000 ppm	9,3/8,9	**80,8/84,2 → 150,4/135,8 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c.; ↓ CA (F); ↓ temps de coagulation; ↑ PhoA; ↑ poids relatif du foie, hypophyse et glande thyroïde. Un mâle a présenté quelques tubules atrophiques et des infiltrats interstitiels inflammatoires à cellules mononuclées au niveau des testicules.

Études de la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Reproduction, 2 générations – Rat	0, 50, 200 et 600 ppm [0, 2,3, 9 et 27,4 mg/kg p.c./j (parents); 0, 2,8, 10,7 et 31,2 mg/kg p.c./j (petits)]	Parents, descendants et reproduction > 27,4	Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les animaux parents ou leur progéniture ni d'effets sur le développement, toutes doses confondues.
Reproduction, 3 générations – Rat	0, 150, 300 et 2 000 ppm (0, 7,5, 15 et 100 mg/kg p.c./j)	Parents, descendants et reproduction > 100	Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les animaux parents ou leur progéniture ni d'effets sur le développement, toutes doses confondues.
Effets sur la réaction des cellules déciduales utérines pendant la pseudo-grossesse – Rat	0 et 400 mg/kg p.c./j pendant 8 j pendant la pseudo-grossesse; réaction des cellules déciduales utérines induite le j 4	< 400	**400 mg/kg p.c./j :** inhibition partielle de la croissance des cellules déciduales. Le seul effet lié au traitement observé chez les femelles pseudo-gravides a été une réduction du poids de l'utérus, qui constitue une mesure de la croissance des cellules déciduales utérines au cours de la pseudo-grossesse. Aucun changement n'a été observé quant au poids des ovaires, du nombre de corps jaunes, de la prise de p.c. ou des taux de progestérone et d'œstradiol sériques.
Effets aigus sur événements méiotiques dépendants du microtubule – Hamster	0, 250, 500, 750 et 1 000 mg/kg p.c. (par gavage) pendant la méiose I (maturation des ovocytes) 0 et 1 000 mg/kg p.c. (par gavage) pendant la méiose II (fécondation)	< 250 Au cours de la méiose I < 1 000 Au cours de la méiose II	**Au cours de la méiose I :** **≥ 250 mg/kg p.c. :** ↓ nombre moyen de petits vivants **≥ 750 mg/kg p.c. :** ↓ proportion de femelles gravides **Au cours de la méiose II :** **1 000 mg/kg p.c. :** ↓ nombre moyen de petits vivants (aucun changement dans le taux de femelles gravides). L'administration de carbendazime au cours des événements méiotiques dépendants du microtubule peut entraîner une interruption précoce de la grossesse chez les hamsters.
Étude du développement, (régime alimentaire) – Rat	0, 150, 300 et 2 000 ppm (0, 7,5, 15 et 100 mg/kg p.c./j)	Mères ≥ 100 Développement Non déterminée, les critères d'effet n'ayant pas été évalués à toutes les doses	**100 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence des réductions du nombre de corps vertébraux, ↑ fréquence du défaut d'ossification des corps vertébraux cervicaux, ↑ fréquence des cas d'ossification incomplète des os crâniens. Les malformations et les variations ont été examinées uniquement chez les animaux de deux groupes de doses (0 et 200 ppm). **Sensibilité fœtale accrue**

Études de la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (régime alimentaire) – Rat	0, 600, 2 000 et 6 000 ppm (0, 44,9, 141,4 et 371,4 mg/kg p.c./j) du JG 6 au JG 15	Mères 141,4 Développement < 44,9 Des effets sur le développement ont été observés à toutes les doses.	**Mères :** **371,4 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. et ↓ CA. **Développement :** **44,9 mg/kg p.c./j :** retard important de l'ossification ou absence des corps vertébraux cervicaux. **371,4 mg/kg p.c./j :** retard important de l'ossification ou non-ossification des membres antérieurs ou postérieurs, des sternèbres et des os crâniens et hausse de la fréquence des côtes surnuméraires. **Sensibilité fœtale accrue**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (gavage) – Rat	0, 5, 10, 20 et 90 mg/kg p.c./j dans 0,5 % de carboxyméthyl-cellulose, du JG 6 à JG 15	Mères 20 Développement 10	**Mères :** **90 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c., ↑ poids du foie, ↓ nombre de portées/fœtus vivants (augmentation des résorptions). **Développement :** **≥ 20 mg/kg p.c./j :** ↓ poids du fœtus, ↑ variations squelettiques. **90 mg/kg p.c./j :** ↑ malformations fœtales (hydrocéphalie, microphtalmie, anophthalmie, malformation des omoplates et défauts de symétrie axiale). **Sensibilité fœtale accrue**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (gavage) – Rat	0, 10, 30, 60, 100, 300, 1 000 et 3 000 mg/kg p.c./j dans 0,5 % de carboxyméthyl-cellulose, du JG 6 au JG 15	Mères 30 Développement 10	**Mères :** **60 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. des mères, avortements spontanés (2 animaux sur 23) et résorptions (51 %). **100 mg/kg p.c./j** : 15 femelles gravides ont produit 4 fœtus vivants pour 3 portées, et tous présentaient des malformations. **Développement :** **30 mg/kg p.c./j :** 42 % des fœtus de 19 portées sur 21 présentaient des malformations au niveau de la tête, de la colonne vertébrale, des côtes et du sternum. **60 mg/kg p.c./j :** taux de résorptions de 51 %, taux de malformations fœtales de 90 %. Toutes les portées ont été affectées. **100 mg/kg p.c./j :** 4 fœtus vivants pour 3 portées, et tous présentaient des malformations. **≥ 300 mg/kg p.c. :** 100 % de résorptions précoces, aucun fœtus vivant. **Sensibilité fœtale accrue**

Études de la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage) – Rat	0, 10 et 30 mg/kg p.c./j dans 0,5 % de carboxyméthylcellulose, du JG 6 au JG 15	Mères ≥ 30 Développement 10	**30 mg/kg p.c./j :** ↓ poids du placenta, ↓ poids du fœtus; ↑ malformations, variations et retards (hydrocéphalie chez 17 fœtus sur 358; malformations de la tête et des côtes chez 81 fœtus sur 358 issus de 22 portées). **Sensibilité fœtale accrue**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage) – Rat	0, 10, 30 et 60 mg/kg p.c./j administré avec du Tween 40 dans de l'eau distillée, du JG 6 au JG 15	Mères 30 Développement 10	**Mères :** **60 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. **Développement :** **≥ 30 mg/kg p.c./j :** taux élevé de résorptions et ↓ p.c. fœtal **Sensibilité fœtale accrue**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage, dose unique) – Rat	0, 250, 1 000 et 5 000 mg/kg p.c., aux JG 7, 9, 11, 12 ou 13 0 et 15,6 à 125 mg/kg p.c. au JG 13	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à la dose de 250 mg/kg p.c./j, soit la dose minimale d'essai.	Doses de 250 à 5 000 mg/kg p.c., JG 11 : aucun fœtus vivant dans les groupes de doses. Doses de 250 à 5 000 mg/kg p.c., JG 13 : fœtus vivants, mais tous présentant des anomalies, en particulier au niveau de l'encéphale et des membres. Doses de 15,6 à 125 mg/kg p.c., JG 13 : taux élevé de mortinaissances, méningocèle et prolongation de la période postnatale également observés. **Malformations par suite de l'administration d'une dose unique**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage, dose unique); effets sur le comportement – Rat	0, 15,6, 31,2 et 62,5 mg/kg p.c. au JG 13	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 15,6 mg/kg p.c./j.	**≥ 31,2 mg/kg p.c. :** ↓ nombre de naissances/portées vivantes et ↓ viabilité des petits. **62,5 mg/kg p.c. :** hydrocéphalie (20 %, soit 3 cas sur 14). Effets tératogènes possibles sur le comportement observés à 31,2 et 62,5 mg/kg p.c., mais non établis de façon concluante. **Malformations par suite de l'administration d'une dose unique**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage) – Rat	10 et 19 mg/kg p.c./j et doses supérieures du JG 8 au JG 15	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 10 mg/kg p.c./j.	**≥ 19 mg/kg p.c./j :** augmentation spectaculaire de l'embryolétalité et de la fréquence des anomalies externes, en particulier, des cas d'exencéphalie; ↓ poids fœtal.

Études de la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage, dose unique) – Rat	0, 15, 30, 60, 150 et 300 mg/kg p.c. dans 10 % de gomme arabique, au JG 10	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 15 mg/kg p.c./j.	**≥ 30 mg/kg p.c. :** ↓ liée à la dose du nombre de fœtus vivants en raison de la mortalité et des résorptions, ↑ nombre d'avortons. **150 mg/kg p.c. :** ↓ nombre de fœtus/portées. Aucune augmentation importante ou liée à la dose des cas de malformation, mais un fœtus exposé à 30 mg/kg p.c. présentait une exencéphalie, et un autre, une hydrocéphalie; hydrocéphalie observée chez deux fœtus exposés à 60 mg/kg p.c. **Malformations par suite de l'administration d'une dose unique**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage, dose unique) – Hamster	0, 15, 30, 75 et 150 mg/kg p.c./j dans 10 % de gomme arabique, au JG 8	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet sur le développement constaté à la dose de 15 mg/kg p.c./j	**Mères :** **≥ 75 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. **Développement :** **30 mg/kg p.c./j :** ↑ légère du taux de résorptions/fœtus mort-nés. **≥ 75 mg/kg p.c./j :** ↓ poids fœtal, ↑ malformations, notamment exencéphalie, et embryotoxicité (31 % de résorptions), 10 fœtus sur 57 présentant des côtes soudées. **150 mg/kg p.c./j :** ↓ fœtus/portées, embryotoxicité (45 % de résorptions), 14 fœtus sur 52 présentant des côtes soudées. **Sensibilité fœtale accrue et malformations par suite de l'administration d'une dose unique**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage, dose unique ou plusieurs doses) – Lapin	0, 150 et 300 mg/kg p.c., au JG 9 10, 60 et 150 mg/kg p.c./j aux JG 8, 10 et 12 10 mg/kg p.c./j aux JG 10, 13 et 18 Dans 10 % de gomme arabique	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à la dose de 10 mg/kg p.c./j, soit la dose minimale d'essai	**10 mg/kg p.c./j (dose administrée aux JG 10, 13 et 18) :** 22 % des fœtus étaient rabougris. **10 mg/kg p.c./j (dose administrée aux JG 8, 10 et 12) :** ↑ légère de la mortalité et des résorptions. **60 mg/kg p.c./j (dose administrée aux JG 8, 10 et 12) :** ↓ nombre de fœtus/portées (31 fœtus vivants issus de 40 implantations; 26 % des fœtus vivants étaient de taille anormalement petite et ↑ pourcentage de fœtus présentant des côtes soudées). **150 mg/kg p.c. (dose administrée au JG 9) :** ↓ nombre de fœtus/portées (28 fœtus vivants issus de 54 implantations; parmi les fœtus vivants, 30 % étaient de taille anormalement petite et 57 % présentaient des côtes soudées). **150 mg/kg p.c./j (dose administrée aux JG 8, 10 et 12) :** aucun fœtus vivant. **300 mg/kg p.c. (dose administrée au JG 9) :** aucun fœtus vivant. Les cas de côtes soudées constatés dans deux groupes de doses (150 et 60 mg/kg p.c./j) ont été les seules malformations observées.

Études de la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de la toxicité sur le plan du développement (par gavage) – Lapin	0, 10, 20 et 125 mg/kg p.c./j dans 0,5 % de carboxyméthyl-cellulose, du JG 7 au JG 19	Mères 20 Développement 10	**Mères :** **125 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. **Développement :** **≥ 20 mg/kg p.c./j :** ↓ taux d'implantation (aucun effet lié au traitement puisque la dose a été administrée après l'implantation), ↑ résorptions et ↓ taille des portées viables. **125 mg/kg p.c./j :** ↑ résorptions, ↑ fœtus/portée présentant des malformations (malformations de la colonne cervicale et malformations interreliées des côtes et des segments proximaux des vertèbres thoraciques). **Sensibilité fœtale accrue**

Études spéciales : Effets sur la fertilité, effets hormonaux et spermatogenèse chez les mâles			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Effets aigus sur la fertilité des mâles – effets sur les spermatogonies (par gavage) – Rat	200 et 1 000 mg/kg p.c.; 3 µg/kg p.c. de colchicine ou 200 mg/kg p.c. de carbendazime avec 3 µg/kg de colchicine	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Aucune aberration chromosomique des spermatogonies; ↑ indice mitotique. Le traitement a induit la mitose du genre C au niveau de la division cellulaire (la réaction a été plus marquée avec le carbendazime qu'avec la colchicine). Inhibition de la division cellulaire induite par le carbendazime (hausse de l'indice mitotique) et accumulation réversible de métaphases de cellules traitées.
Effets aigus sur la fertilité des mâles (par gavage) – Rat	670, 1 000, 1 500, 2 250, 5 000, 7 500 et 11 000 mg/kg p.c. (dans 25 % d'huile d'arachide)	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 670 mg/kg p.c./j.	**≥ 1 000 mg/kg p.c. :** changements pathologiques affectant les testicules (tendres). **≥ 1 500 mg/kg p.c. :** changements pathologiques affectant les testicules (tendres, petits, parfois foncés) et incidence sur la spermatogenèse. **≥ 5 000 mg/kg p.c. :** perte de poids et diarrhée en début de traitement. **11 000 mg/kg p.c. :** dégénérescence cellulaire (testicules).
Étude des effets aigus sur la fertilité des mâles (par gavage) – Rat	200, 450, 670, 1 000, 2 250, 3 400, 5 000, 7 500, 11 000 et 17 000 mg/kg p.c. (dans 5 à 30 % d'huile d'arachide)	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet constaté à 450 mg/kg p.c./j.	**≥ 1 000 mg/kg p.c. :** ↓ quantité de spermatozoïdes dans l'épididyme; dégénérescence de l'épithélium germinal et présence de cellules multinucléées géantes. **≥ 2 250 mg/kg p.c. :** testicules décolorés, de petite taille et tendres, parfois de taille inégale (sauf à la dose de 7 500 mg/kg p.c.). **≥ 3 400 mg/kg p.c. :** absence de spermatozoïdes dans l'épididyme. **≥ 11 000 mg/kg p.c. :** ↓ poids des testicules. Effets non entièrement liés à la dose : petit nombre de tubes affectés aux doses de 5 000 et 7 500 mg/kg p.c.

Études spéciales : Effets sur la fertilité, effets hormonaux et spermatogenèse chez les mâles			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude des effets aigus sur la fertilité des mâles (par gavage) – Rat	200 et 1 000 mg/kg p.c./j	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Le carbendazime a entraîné un blocage réversible de la division des spermatogonies au stade de la métaphase, sans toutefois produire d'aberrations chromosomiques.
Étude des effets aigus sur la fertilité des mâles – Rat	Bénomyl ou carbendazime; 859 micromoles/kg par injection intrapéritonéale ou 1,37 micromole par injection dans les testicules	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Peu de dommages ont été causés aux testicules une ou deux heures après l'injection de bénomyl; le carbendazime a entraîné des perturbations au niveau de l'épithélium séminifère. Les résultats suggèrent fortement que le métabolite du bénomyl, le carbendazime (et non le bénomyl), est un médiateur des effets toxiques sur les testicules induits par le bénomyl et un inhibiteur de l'assemblage des microtubules du testicule.
Effets aigus sur les testicules, les canaux efférents et les spermatozoïdes (par gavage) – Rat	0, 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg p.c. Testicules examinés à 2 ou à 70 j	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à la dose de 50 mg/kg p.c., soit la dose minimale d'essai.	**Au j 2 :** **50 mg/kg p.c. :** cellules germinales immatures manquantes avec spermatides rondes (stades I et II), spermatides allongées libérées prématurément de l'épithélium au stade VII. **≥ 100 mg/kg p.c. :** ↑ poids testiculaire, absence de cellules germinales, libération prématurée des spermatides se prolongeant jusqu'aux stades XII et XIV, gonflement du réseau de Haller (*rete testis*) et libération prématurée des cellules germinales, occlusion ≥ 50 % des canaux efférents. **≥ 200 mg/kg p.c. :** cellules germinales manquantes à la plupart des étapes. **≥ 400 mg/kg p.c. :** ↑ diamètre moyen des tubes séminifères. **Au j 70 :** ↓ du poids des testicules et du diamètre des tubes séminifères attribuable à une atrophie accrue des tubes séminifères.
Effets aigus sur les testicules, les canaux efférents et les spermatozoïdes (par gavage) – Rat	0 et 400 mg/kg p.c./j Testicules examinés à 2, 4 et 8 h, ainsi qu'à 1, 4, 8, 16 et 32 j	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	↑ poids des testicules 8 h après l'administration de la dose (↓ j 16 et 32); ↓ nombres de têtes de spermatozoïdes/testicules à 8 h, 24 h et 8 j; ↑ poids de l'épididyme au j 4, mais ↓ % normal de spermatozoïdes; au j 8, un grand nombre de têtes de spermatozoïdes étaient séparées de leur flagelle et 10 % des têtes étaient difformes; nombreuses cellules germinales rondes libérées prématurément et débris cytoplasmiques d'origine testiculaire évidents; ↓ motilité des spermatozoïdes aux j 8 et 16.

Études spéciales : Effets sur la fertilité, effets hormonaux et spermatogenèse chez les mâles			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de fertilité chez les mâles, 5 j (par gavage) – Souris	0, 250, 500 et 1 000 mg/kg p.c./j Souris sacrifiées aux jours postraitement 7, 24 et 39	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet observé à la dose de 250 mg/kg p.c./j	**500 mg/kg p.c./j :** ↓ % spermatides rondes (7 et 24 j), ↑ anomalies des têtes de spermatozoïdes (j 39). **1 000 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des testicules et du pourcentage de spermatides rondes et en élongation aux j 7 et 24; rétablissement au jour 39; ↑ têtes de spermatozoïdes difformes (j 7, 24 et 39), altération de la structure de la chromatine (j 7 et 39).
Étude de fertilité chez les mâles, 10 j (par gavage) – Rat	0 et 400 mg/kg p.c./j Après le traitement initial, les rats se sont reproduits une fois par sem. pendant 14 sem.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	**400 mg/kg p.c./j :** ↓ du poids du testicule ainsi que de la queue et de la tête de l'épididyme, ↓ nombre total de spermatozoïdes en maturation de l'épididyme et ↓ concentration de spermatozoïdes dans le canal déférent, ↑ concentrations sériques en hormone folliculostimulante, atrophie bilatérale des tubes séminifères et ↓ fertilité des mâles. Le traitement n'a pas été étendu à la période de spermatogenèse complète (70 j).
Étude de fertilité chez les mâles, 10 j (par gavage) – Rat	0 et 400 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs Période de reproduction des rats : du 3^{e} j après le début du traitement au 32^{e} j après la fin du traitement.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	La fertilité des mâles a diminué fortement à compter de la première semaine qui a suivi le traitement, mais un certain rétablissement a été observé après 5 à 11 périodes consécutives d'accouplement; les mâles n'ayant pas recouvré leur fertilité présentaient une atrophie grave des tubes séminifères. Les examens histologiques des testicules des mâles infertiles effectués 245 j après le traitement ont révélé une atrophie grave des tubes séminifères (dont < 2 % contenaient des spermatozoïdes). Infertilité réversible chez certains mâles et irréversible chez d'autres.
Études des stades du développement (par gavage) – Rat	0, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c./j Traitement administré à compter de la période de sevrage jusqu'à celles de la puberté, de la gestation et de la lactation; mâles examinés 50 j après le traitement.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à la dose de 50 mg/kg p.c./j, soit la dose minimale d'essai	**≥ 50 mg/kg p.c./j :** ↓ numération des spermatozoïdes de la queue épididymaire. **≥ 100 mg/kg p.c./j :** quelques petits présentant des malformations. **≥ 200 mg/kg p.c./j :** ↓ taille des portées, ↓ potentiel de reproduction dû aux effets sur la production de sperme et la viabilité fœtale, altération de la morphologie des spermatozoïdes; ↓ poids testiculaire et épididymaire, ↓ nombre de spermatozoïdes; altérations histologiques des testicules; fertilité, motilité spermatique et concentrations hormonales altérées chez les mâles présentant un très petit nombre de spermatozoïdes. **400 mg/kg p.c./j :** ↑ pertes post-implantation.

Études spéciales : Effets sur la fertilité, effets hormonaux et spermatogenèse chez les mâles			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Études des stades du développement – Hamster	0 et 400 mg/kg p.c./j Traitement administré à compter de la période de sevrage, jusqu'à la puberté, gestation et lactation; mâles examinés 50 j post-traitement.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	**400 mg/kg p.c./j :** ↓ nombre de spermatozoïdes dans les testicules et l'épididyme et ↓ poids des testicules et de la vésicule séminale. Dans l'ensemble, le carbendazime était moins toxique chez le hamster que chez le rat : le seul effet sur la reproduction s'est manifesté au niveau des paramètres mesurés du sperme; la fertilité ainsi que la viabilité fœtale et postnatale n'ont pas été altérées.
Étude de fertilité chez les mâles, 85 j : testicules et fonction endocrine (par gavage) – Rat	0, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Aucun effet observé à la dose de 100 mg/kg p.c./j	**≥ 200 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des testicules et de la tête de l'épididyme, ↓ volume de liquide dans les tubes séminifères, ↑ protéines de liaison aux androgènes dans le liquide interstitiel et des tubes séminifères, ↑ testostérone dans le liquide des tubes séminifères. **400 mg/kg p.c./j :** ↓ poids de la tête de l'épididyme, ↓ volume du liquide interstitiel, ↑ taux de testostérone dans le liquide interstitiel, ↑ protéines de liaison aux androgènes dans le sérum. Stimulation de la gonadotrophine chorionique humaine dans les testicules dépourvus d'albuginée en raison d'une augmentation de la synthèse/libération *in vitro* de la testostérone aux doses de 200 et 400 mg/kg p.c./j après 1, 2 et 3 h d'incubation. Le carbendazime affecte directement les gonades en causant une atrophie testiculaire s'accompagnant de changements hormonaux secondaires.
Étude de fertilité chez les mâles, 85 j (par gavage) – Rat	0, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs Accouplement des rats après 64 j de traitement; régulation hypothalamique et hypophysaire du testicule évaluée.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire. Effets observés à la dose de 50 mg/kg p.c./j, soit la dose minimale d'essai	**50 mg/kg p.c./j :** ↑ hormone de libération des gonadotrophines dans l'hypothalamus antérieur (↓ progressive à des doses supérieures). **≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↑ hormone lutéinisante dans la région antérieure des surrénales , légère ↓ hormone de libération des gonadotrophines dans l'hypothalamus médiobasal. **≥ 200 mg/kg p.c./j :** ↑ hormone folliculostimulante sérique (en particulier chez les rats fertiles), ↑ hormone lutéinisante sérique (pas à 400 mg/kg p.c./j). Les dommages testiculaires induits par le carbendazime s'accompagnent de changements compensatoires au niveau de la régulation hypothalamique et hypophysaire du testicule.

Études spéciales : Effets sur la fertilité, effets hormonaux et spermatogenèse chez les mâles			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Fertilité chez les mâles : effets sur la spermatogenèse (par le régime alimentaire) – Rat	0, 10, 70 et 500 ppm (0, 0,5, 3,5 et 25 mg/kg p.c./j) jusqu'à 182 j; au j 182, les mâles traités à 0 et 500 ppm ont été accouplés à des femelles non traitées, puis sacrifiés le j 208.	Non déterminée, l'étude étant considérée comme complémentaire.	Les paramètres de la mesure de la fertilité, le poids des testicules, les tubes séminifères, le tissu interstitiel, les structures épididymaires et l'activité enzymatique n'ont pas été altérés par le traitement. **≥ 0,5 mg/kg p.c./j :** ↑ spermatocytes en phase préleptotène dans la région du noyau. **≥ 3,5 mg/kg p.c./j :** ↑ incidence des cellules germinales dégénérescentes subissant une méiose et une spermatogenèse. **25 mg/kg p.c./j :** effets indiquant que le carbendazime affecte le processus physiologique « d'élimination des cellules germinales ». Aucun effet biologique important sur la spermatogenèse.

Études de neurotoxicité			
Étude/espèce	**Doses**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/commentaires**
Étude de neurotoxicité aiguë différée – Poule	0, 500, 2 500 et 5 000 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs, par gavage	2 500	**5 000 mg/kg p.c.** : toxicité systémique, signes neurotoxiques passagers et réversibles (légère faiblesse au niveau des pattes et ataxie). Aucun signe de neurotoxicité à des doses inférieures; aucun signe histologique de neuropathie (pas de dégénérescence axonale ou de démyélinisation, et ce, dans aucun groupe).
Neurotoxicité, 21 j – Poulet	0, 40, 80 et 400 mg/kg p.c./j	80	**400 mg/kg p.c./j :** ↑ cholinestérase sérique (F; 33,5 %), ataxie légère pendant environ 2 j (chez une seule femelle). Aucun autre symptôme neurotoxique ne s'est manifesté chez les autres poulets.

Sommaire – Études de génotoxicité		
Études (nombre d'études)	**Pureté ou dose (mg/kg p.c.)**	**Résultats/effets**
Essai de mutation inverse sur bactéries – *S. typhimurium* (36) *S. cerevisiae* (1)	Variées	Résultats négatifs dans 14 études ±S9. Résultats faiblement positifs à positifs +S9 ou à des concentrations très élevées dans une ou plusieurs souches dans 15 études (dans certains cas, la pureté n'était pas connue). Résultats positifs dans 8 études utilisant une substance d'essai avec de la 2,3-diaminophénazine ou du peroxyde d'hydrogène accéléré comme contaminant.

Sommaire – Études de génotoxicité		
Le carbendazime associé à des quantités variables de 2,3-diaminophénazine et de peroxyde d'hydrogène accéléré semble être à l'origine des résultats positifs obtenus lors des tests d'Ames. De plus, le 2-aminobenzimidazole (un métabolite secondaire chez le rat) a été détecté à la fois dans les essais de mutation directe et de mutation inverse. Le carbendazime hautement purifié et son principal métabolite chez les mammifères, le 5-OH-carbendazime, se sont révélés être non mutagènes.		
Cytogénétique de champignons/végétaux (2)	Inconnue	Aberrations chromosomiques et non-disjonction mitotique observées.
Cellules de mammifères *in vitro* – lymphome de souris et cellules ovariennes de hamster chinois (5)	Inconnue ou 100 %	Résultats négatifs dans 3 études (pureté de 100 % dans 2 études sur 3). Résultats positifs (pureté non connue) dans 2 études (dont une utilisant des concentrations très toxiques).
Effets chromosomiques (10)	Inconnue	Neuf études ont obtenu des résultats positifs pour l'aneuploïdie (réponse-seuil).
Génotoxicité *in vivo* (15)	97 à 99 % ou non précisée	Résultats négatifs dans 8 études. Résultats positifs pour la formation de micronoyaux dans 7 études : effets aneugènes plutôt que clastogènes.
Effets sur la tubuline et effets mitotiques/synthèse d'ADN *in vitro*/*in vivo* (9)	Inconnue	Inhibition de la polymérisation de la tubuline et, par conséquent, de la mitose; ↓ synthèse d'ADN, d'acide ribonucléique et de protéines – réponse-reflet de l'arrêt de la mitose.
Létalité dominante (4)	94 %	Résultats négatifs dans 4 études.
Réparation des dommages à l'ADN (7)	99 % ou non précisée	Résultats négatifs; par contre, le métabolite secondaire du rat, le 2-aminobenzimidazole, a induit des lésions de l'ADN dans les souches *E. coli* WP_2 uvrA et CM 611.
Essais sur cellules germinales *in vivo*		
Liaison d'ADN – foie de rat Inhibition de la synthèse d'ADN – gonades de rats	2, 20 et 200	Résultats négatifs en ce qui concerne la liaison d'ADN. Le composé a atteint les gonades et inhibé la synthèse de l'ADN et des protéines à une dose ≥ 2 mg/kg p.c. L'affinité de l'agent avec les protéines du foie, sa pénétration dans les gonades et son action inhibitrice de la synthèse de l'ADN et des protéines à des doses élevées indiquent la présence d'un mécanisme d'action épigénétique sur les cellules reproductrices.
Test d'hybridation *in situ* par fluorescence (test FISH) de sperme de souris – Effets aneugènes sur des cellules germinales de mâles (par gavage)	20, 50, 150 et 500	Aucun effet aneugène jusqu'à la dose maximale d'essai de 500 mg/kg p.c.
Fréquence de l'aneuploïdie dans des ovocytes non fécondés/développement embryonnaire pré-implantation – Hamster	1 000	↑ fréquence de l'aneuploïdie dans les ovocytes non fécondés. Chez les animaux autorisés à s'accoupler, le taux de fécondation n'a pas été altéré, toutefois, on a observé une augmentation considérable de la proportion d'embryons pré-implantation qui n'avaient pas atteint le stade de développement prévu (8 cellules, morula et blastula) et une diminution du nombre de sites d'implantation.

Sommaire – Études de génotoxicité		
Aberrations chromosomiques dans du sperme et des micronoyaux de globules rouges du sang périphérique – Rat (dose orale unique)	2,5 et 800	↑ spermatozoïdes diploïdes dans l'épididyme échantillonnés après 31 j; aucune induction de spermatozoïdes aneuploïdes observée; aucun signe d'induction de micronoyaux dans les érythrocytes.
Induction de micronoyaux dans des spermatides rondes (immatures) – Rat (dose orale unique)	50, 100 et 400	**100 mg/kg p.c. :** ↑ incidence sur les micronoyaux à 24 h; ↑ micronoyaux kinétokores-positifs, ce qui suggère que les micronoyaux des spermatides de rats traités résultent d'une aneuploïdie plutôt que d'une activité clastogène.

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques associés au carbendazime

Scénario d'exposition	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	Critère d'effet	ME cible
Exposition à court terme par ingestion accidentelle	DSENO = 20 mg/kg p.c./j	Études de toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin	Diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel et augmentation du poids du foie chez les mères.	300
Exposition de court à long terme par voie cutanée et par inhalation	DSENO = 10 mg/kg p.c./j	Études de toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin	Malformations et résorptions fœtales	1 000
Risque unitaire de cancer	ERU = $1,6 \times 10^{-2}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$	Étude de cancérogénicité chez la souris	Tumeurs hépatocellulaires (adénomes et/ou carcinomes) chez les femelles	Sans objet

Tableau 4 Allégations sur l'étiquette proposées par le titulaire

Utilisations proposées	Doses proposées
TEINTURE POUR LA PRÉSERVATION DU BOIS : pour les teintures destinées à protéger le film sec.	0,3 à 1,5 %
ENDUIT POUR TOITURES : pour utilisation comme enduit à appliquer sur les tuiles de toitures ou comme enduit de surface de toitures à membrane.	0,7 à 3,0 %
ENDUITS POUR STUCCO ET SYSTÈMES D'ISOLATION PAR L'EXTÉRIEUR AVEC ENDUIT MINCE (EIFS)	0,5 à 1,5 %

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1371967	Carbendazim Tech registration---Canada, N/S, DACO: 2.13.1,2.14.10,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,2.14.6,2.14.7,2.14.8,2.14.9,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,4.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.2.9,4.4.2,4.4.3,4.5.1,8.1,9.1 CBI
1415968	2007, Data for Amended Registration Carbendazim 99% TGAI. Product Chemistry, and waivers for Toxicology, Environmental Toxicology and fate data, N/S, DACO: 2.13.1,2.14.10,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,2.14.6,2.14.7,2.14.8, 2.14.9,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,
1656664	Analytical method for determination of carbendazim, DACO: 2.13.1
1656665	Analytical method for determination of ortho-phenylenediamine, DACO: 2.13.1
1656666	Analytical method for determination of water, DACO: 2.13.1
1656667	Appendix B.2 Detailed Analytical Data for Determination of o-phenylenediamine, DACO: 2.13.1 CBI
1656668	Appendix B.2 Detailed Analytical Data for Determination of Water, DACO: 2.13.1 CBI
1656669	Batch data for o-phenylenediamine, DACO: 2.13.2 CBI
1656670	Chromatogram data for determination of carbendazim, DACO: 2.13.1 CBI
1656672	Chromatogram data for determination of o-phenylenediamine, DACO: 2.13.1 CBI
1673826	DACO: 2.13.1 CBI
1673827	DACO: 2.13.1 CBI
1673828	DACO: 2.13.1 CBI
1673829	DACO: 2.13.1 CBI
1077202	2001, Physical and Chemical Characteristics of Troy EX678: Color,Physical State, Odor, Oxidation/Reduction, Flammability,Explodability, pH,Viscosity and Relative Density., DACO: 3.5 CBI

1077203	2002, Physical and Chemical Characteristics of Troy EX678:Storage Stability and Corrosion Characteristics., DACO: 3.5.10 CBI
1407055	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.1.1
1407056	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.1.2 CBI
1407057	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.1.3
1407058	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.2.1 CBI
1407059	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.2.2 CBI
1407060	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.2.3 CBI
1407061	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.3.1 CBI
1407062	2002, A Method for the Determination of Percentage of IPBC and BCM in Troy EX678, DACO: 3.4.1 CBI
1407063	2007, Polyphase 678 Product Chemistry, DACO: 3.4.2 CBI
1407064	2002, Physical and Chemical Characteristics of Troy EX678: Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10,3.5.14
1582202	2008, Formulating Plant Name and Address, DACO: 3.1.2 CBI

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1407065	2003, Five-Day Toxicity Study of Mergal BCM in Rats, DACO: 4.7
1407066	2003, Five-Day Toxicity Study of Mergal BCM in Rats (Amendment), DACO: 4.7
1783049	2007, 28 Day Dermal Toxicity Study of Carbendazim (CAS No. 10605-21-7) Administered to Male and Female CD (Sprague-Dawley) Rats, DACO: 4.3.5
1783050	2007, 28 Day Dermal Toxicity Study of Carbendazim (CAS No. 10605-21-7) Administered to Male and Female CD (Sprague-Dawley) Rats, DACO: 4.3.5
1783054	2007, 28 Day Dermal Toxicity Study of Carbendazim (CAS No. 10605-21-7) Administered to Male and Female CD (Sprague-Dawley) Rats, DACO: 4.3.5

1783063	2008, Benchmark Dose Modeling for Reproductive Endpoints from Dermal Toxicity Study for Carbendazim (47371601), DACO: 4.3.8
1077205	2001, Acute Oral Toxicity Up and Down Procedure in Rats., DACO: 4.6.1
1077206	2001, Acute Dermal Toxicity Study in Rats-Limit Test, DACO: 4.6.2
1077207	2001, Acute Inhalation Toxicity Study in Rats-Limit Test, DACO: 4.6.3
1077208	2001, Primary Eye Irritation Study in Rabbits., DACO: 4.6.4
1077209	2001, Primary skin irritation Study in Rabbits., DACO: 4.6.5
1077210	2001, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Magnusson-Kligman Method), DACO: 4.6.6
1939440	2010, *In-vivo* Percutaneous Absorption of [C14] Carbendazim, in a Water-Based Paint Formulation in Rats, DACO: 5.8
1939441	2010, *In-vitro* Percutaneous Absorption of [C14] Carbendazim, Formulated in a Water-Based Paint, Through Human and Rat Skin Membranes, DACO: 4.5,5.8
1939443	2010, *In-vivo* Percutaneous Absorption of [C14] Carbendazim, in an Alkyd Based Paint Formulation in Rats, DACO: 5.8
1939444	2010, *In-vitro* Percutaneous Absorption of [C14] Carbendazim, Formulated in an Alkyd Based Paint through Human and Rat Skin Membranes, DACO: 4.5
1939445	2009, *In-Vitro* Percutaneous Absorption of [C14] Carbendazim Formulated in a Paint, through Human Skin Membranes Using Flow Through Diffusion Cells, DACO: 4.5,5.8

3.0 Environnement

Aucun.

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1558699	Mode of Action Polyphase 678, DACO: 10.2.1
1558700	Laboratory Trials-Exterior Spackling Compound Addendum-Polyphase 678, DACO: 10.2.3.2
1558702	Laboratory Trials-Joint Compound Addendum-Polyphase 678, DACO: 10.2.3.2

1558703	Laboratory Trials-Adhesives Addendum-Polyphase 678, DACO: 10.2.3.2
1558704	Laboratory Trials-Acrylic Ink Addendum-Polyphase 678, DACO: 10.2.3.2
1558705	Evaluation of Mergal 186, Polyphase AF1, and Polyphase 678 in Seven Water Based Vinyl Acrylic Coating Samples and Evaluation of Two Coded Samples, DACO: 10.2.3.2
1558706	Evaluation of Mergal 186, Mergal 174, Polyphase 678, and Polyphase AF3 in Four Water Based Latex Paint Samples and Evaluation of Four Current Production Samples, DACO: 10.2.3.2
1558708	Evaluation of Polyphase 678 and Polyphase P-20T in an Artist Color Sample, DACO: 10.2.3.2
1558709	Evaluation of Mergal K14, Mergal 680, Polyphase 663 and Polyphase 678 in Nine Latex Coating Samples and Evaluation of Twenty Seven Coded Latex Coatings, DACO: 10.2.3.2
1558710	Evaluation of Troy EX682, Mergal K10N, Troysan 174, and Polyphase 678 in Six Adhesives and Evaluation of Current Production, DACO: 10.2.3.2
1558711	Evaluation of Troysan 174, Mergal K14, Polyphase 641, and Polyphase 678 in an Acrylic Latex Caulk and Evaluation of Polyphase 678 and Mergal BCM in a Silicone Caulk and Evaluation of Current Production, DACO: 10.2.3.2
1558712	Evaluation of Polyphase 678 and Polyphase 663 in a Grout Sealer and Evaluation of a Preserved Sample, DACO: 10.2.3.2
1558713	Evaluation of Polyphase 678 in a Sealant and Evaluation of Current Production, DACO: 10.2.3.2
1558714	Evaluation of Polyphase 678, Polyphase 662, Polyphase 663, and Mergal S90 in a Water Borne Sealant and Evaluation of Two Preserved Samples, DACO: 10.2.3.2
1558715	Evaluation of Mergal 174 and Polyphase 678 in Two Water Based Ink Samples in Comparison with Four Coded Samples, DACO: 10.2.3.2
1558717	Evaluation of Polyphase 678 in a Joint Compound Sample and Evaluation of a Current Production Sample, DACO: 10.2.3.2
1558718	Evaluation of Polyphase 678 in an All Purpose Compound, A Taping Compound and a Spray-Plast Sample, DACO: 10.2.3.2
1558719	Evaluation of Troysan 174, Troy EX671-4, Polyphase 641, and Polyphase 678 in a Joint Treatment Compound and Evaluation of Current Production, DACO: 10.2.3.2
1558720	Dry-Film Preservation Testing-Polyphase 678, DACO: 10.2.3.3

B. Autres renseignements considérés

i) Documents publiés

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2023157	Bentley, K.S., Kirkland, D., Murphy, M. Marshall, R. (2000). Evaluation of thresholds for benomyl- and carbendazim-induced aneuploidy in cultured human lymphocytes using fluorescence in situ hybridization. Mutation Research, 464: 41-51.
2023167	Bolt, H.M and Degen, G.H. (2004). Human carcinogenic risk evaluation, Part II: Contributions of the EUROTOX specialty section for carcinogenesis. Toxicological Sciences, 81: 3-6.
2023165	Bolt, H.M., Foth, H., Hengstler, J.G., Degen, G.H. (2004). Carcinogenicity categorization of chemicals – new aspects to be considered in a European perspective. Toxicology Letters, 151: 29-41.
2023174	Decordier, I., Dillen, L., Cundari, E., Kirsch-Volders, M. (2002). Elimination of micronucleated cells by apoptosis after treatment with inhibitors of microbules. Mutagenesis, 17: 337-344.
2023175	Elhajouji, A., Tibaldi, F., Kirsch-Volders, M. (1997). Indication for thresholds of chromosome non-disjunction versus chromosome lagging induced by spindle inhibitors in vivo in human lymphocytes. Mutagenesis, 12:133-140.
2023191	McCarrol, N.E., Protzel, A., Ioannou, Y., Stack, H.F., Jackson, M.A., Waters, M.D., Dearfield, K.L. (2002). A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. III. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. Mutation Research, 512:1-35.
2023179	Pratt, I.S and Barron, T. (2003). Regulatory recognition of indirect genotoxicity mechanisms in the European Union. Toxicology Letters, 140: 53-62.
2023181	WHO (1993). International Program on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 148 – Benomyl, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

ii) Documents non publiés

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
962905	MAFF (1992). Evaluation on Carbendazim. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Pesticides Safety Division, London, UK. July 1992.
1040722	USEPA (2005). Reregistration Eligibility Decision – Thiophanate-Methyl, United States Environmental Protection Agency, May 12, 2005.